

JP2000256323

Title:
2-OXOQUINOLINE COMPOUND AND ITS MEDICINAL USE

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine which contains a specific compound, selectively acts on peripheral cannabinoid receptors and is useful as an immunomodulator, an autoimmune disease medicine, an antiallergic agent and an antiinflammatory agent. **SOLUTION:** This medicine contains a 2-oxoquinoline compound of formula I W is 0 or O(S)t [(t) is 0, 1 or 2], or the like; R1 is H, an alkyl, an alkenyl, or the like; R2 is H, an alkyl, or the like; Ra is H, an alkyl, or the like; X is COORb, CONH2 (Rb is H, an alkyl, or the like)] or its pharmaceutically acceptable salt, preferably 7-methoxy-2-oxo-8-pentyloxy-1,2-dihydroquinoline-3- carboxylic acid (2-pyridin-4-ylmethyl)amide, as an active ingredient. The compound is administered at a daily dose of 0.1-1,000 mg for an adult with one to several portions, when orally administered.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-256323

(P2000-256323A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

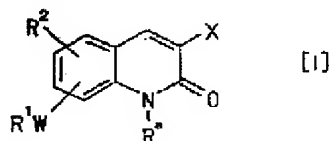
| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード* (参考) |
|--------------------------------------|---------|-----------------|-------------|
| C 0 7 D 215/22 | | C 0 7 D 215/22 | 4 C 0 3 1 |
| A 6 1 K 31/4704 | | A 6 1 K 31/4704 | 4 C 0 6 3 |
| | 31/5377 | | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 13/12 | | A 6 1 P 13/12 | |
| | 29/00 | | |
| | | 29/00 | |
| 審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 66 頁) 最終頁に続く | | | |

| | | | |
|--------------|--------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平11-368621 | (71) 出願人 | 000004569 日本たばこ産業株式会社 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 |
| (22) 出願日 | 平成11年12月27日 (1999.12.27) | (72) 発明者 | 稲葉 隆之 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願平11-3498 | (72) 発明者 | 嘉屋 徹道 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 |
| (32) 優先日 | 平成11年1月8日 (1999.1.8) | (74) 代理人 | 100100217 弁理士 大東 輝雄 |
| (33) 優先権主張国 | 日本 (J P) | | |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 2-オキソキノリン化合物及びその医薬用途

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 一般式 [I]



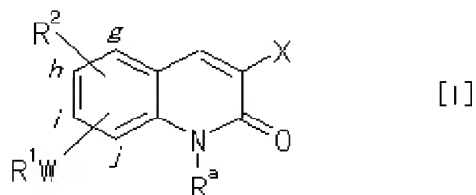
〔式中、Wは-O-、-S(O)_t-、CR³R⁴など、R¹は水素原子、アルキル、アリールなど、R²は水素原子、アルキル、OR⁶など、Xは-COOR^b、-CONH₂など、R^aは水素原子又はアルキルを示す〕で表される2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩、及びその医薬用途。

【効果】 上記化合物及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫抑制作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有し、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）調節剤、免疫抑制剤、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式〔I〕で表される2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

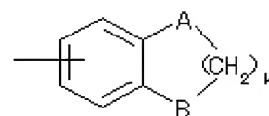
【化1】



〔式中、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{COO}-$ 又は $-\text{OCO}-$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 R^5 は水素原子又はアルキルを、 t は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、 R^1 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子、アルキル、 $-\text{OR}^6$ （式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。））、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ （式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にヘテロアリールを形成してもよい。））、又は $-(\text{CH}_2)_u-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^9$ （式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u 及び u' はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^a は水素原子又はアルキルを示し、 X は $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONR}^c$ 、 $-(\text{Alk}^a)_r-\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{Y})-\text{NR}^d$ 、 $-(\text{Alk}^b)_g-\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{Z})-(\text{NR}^f)_w-(\text{Alk}^c)$

$-\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ 又は $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e$ 、 R^e 、 R^e' （式中、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^f はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 R^e 及び R^e' はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示すか、又は R^e と R^e' が隣接する窒素原子と一緒にヘテロアリールを形成してもよく、 Alk^a 、 Alk^b 及び Alk^c はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル（当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。）又は $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ （式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒にヘテロアリールを形成してもよい。）で置換されていてもよく、 R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は

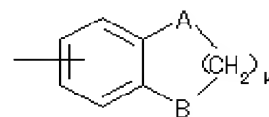
【化2】



（式中、 A 及び B はそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、 k は1乃至3の整数を示す。）を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラキルオキシ、ピリジリル、ピペリジリル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は $=\text{O}$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、 r 、 s 、 v 及び w はそれぞれ独立して0又は1を示し、 Y 及び Z はそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 p 及び q はそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。）を示す。]

【請求項2】 W が $-\text{O}-$ であり、 R^1 が水素原子又はアルキル（当該アルキルは前記の通りである。）であり、 R^2 が $-\text{OR}^6$ （ R^6 は前記の通りである。）であり、 R がアリール、ヘテロアリール又は

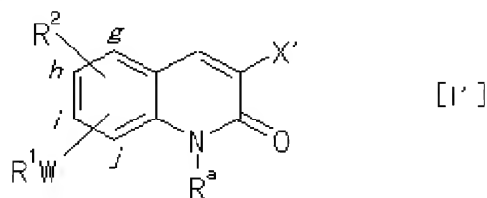
【化3】



（ここで、アリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。）である請求項1記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分

として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。
【請求項3】 下記一般式〔I'〕で表される2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

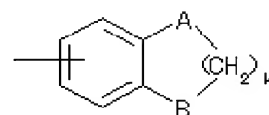
【化4】



〔式中、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{COO}-$ 又は $-\text{OCO}-$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 R^5 は水素原子又はアルキルを、 t は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、 R^1 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子、アルキル、 $-\text{OR}^6$ （式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。））、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ （式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にヘテロアリールを形成してもよい。））、又は $-(\text{CH}_2)_u-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^9$ （式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u 及び v はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^a は水素原子又はアルキルを示し、 X' は $-\text{CONR}^c-$ （ Alk^a ） $_r-\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{Y})-\text{NR}^d$ （ Alk^b ） $_s-\text{R}$ 又は $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e-\text{C}(=\text{Z})-(\text{NR}^f)_w-(\text{Alk}^c)_v-\text{R}$ （式中、 R^c 、 R^d 、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して水素原子又はアル

キルを示し、 Alk^a 、 Alk^b 及び Alk^c はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル（当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。）又は $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ （式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒にヘテロアリールを形成してもよい。）で置換されていてもよく、 R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は

【化5】



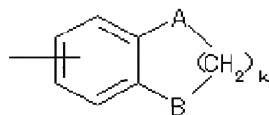
（式中、A及びBはそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、 k は1乃至3の整数を示す。）を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジン、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は $=\text{O}$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、 r 、 s 、 v 及び w はそれぞれ独立して0又は1を示し、Y及びZはそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 p 及び q はそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。）を示す。〕ただし、（a） R^2 が水素原子であるとき、 WR^1 は2-オキソキノリンのj位に置換するもとし、（b）1，2-ジヒドロ-6，7-ジメトキシ-2-オキソ-N-（フェニルメチル）-3-キノリンカルボキサミド及びN-（1，2-ジヒドロ-6，7-ジメトキシ-2-オキソ-3-キノリル）ベンズアミドを除く。

【請求項4】 X' が $-\text{CONR}^c-(\text{Alk}^a)_r-\text{R}$ である請求項3記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項5】 X' が $-(\text{CH}_2)_p-\text{OC}(=\text{Y})-\text{NR}^d-(\text{Alk}^b)_s-\text{R}$ 又は $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^e-\text{C}(=\text{Z})-(\text{NR}^f)_w-(\text{Alk}^c)_v-\text{R}$ である請求項3記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項6】 R がアリール、ヘテロアリール又は

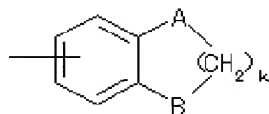
【化6】



(ここでアリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。)である請求項3乃至5記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項7】 Rが

【化7】



(式中、各記号は前記の通りである。)である請求項3乃至5記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項8】 Wが-O-であり、R² が-OR⁶ (ここで、R⁶ が水素原子又はアルキルである。)である請求項3乃至7記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項9】 WR¹ の置換位置がベンゼン環状のj位であり、R² の置換位置がベンゼン環状のi位である請求項3乃至8記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項10】 A1k^a がアルキレンであり、r=1である請求項3、4又は6乃至9記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項11】 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミド 塩酸塩、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-メチルベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メ

チル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピペリジノエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3-ピリジルメチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ビリジルメチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド 塩酸塩、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-クロロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-メチルベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メ

チレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド、7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジベンチルオキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキ

ノリン-3-カルボン酸 (3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、1-O-{2-ヒドロキシ-5-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸及び1-O-{2-ヒドロキシ-4-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル) カルボニルアミノメチル] フェニル} グルコシド ウロン酸、5-[7-メトキシ-3-{ (3, 4-メチレンジオキシベンジル) カルバモイル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ] ペンタン酸、5-[7-メトキシ-3-{ (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル) カルバモイル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ] ペンタン酸、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、8-(4-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-(3-オキソベンチルオキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、8-(2-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、7, 8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド、8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、N-(4-フルオロフェニル) カルバミン酸 (8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、N-ピリジン-4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチルエステル、3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-

1, 2-ジヒドロキノリン、8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、8-エトキシ-7-メトキシ-3-ホルキノメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン、N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル] -N'-(4-フルオロフェニル) ウレア及びN-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル] -(4-ヒドロキシフェニル) アセトアミドからなる群より選ばれる請求項3乃至10記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項12】 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステルからなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項13】 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メトキシ-2-オキソ-8-ブロボキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸からなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項14】 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド又はその医薬上許容される塩。

【請求項15】 請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

【請求項16】 請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

【請求項17】 末梢型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する請求項3乃至14のいずれかに記載の2

-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる末梢型カンナビノイドレセプター調節剤。

【請求項18】 免疫調整剤、自己免疫疾患治療剤、抗アレルギー剤及び抗炎症剤である請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項19】 抗炎症剤である請求項3乃至14のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項20】 請求項1又は2記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗炎症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規2-オキソキノリン化合物及びその医薬用途に関する。また、ある種の2-オキソキノリン化合物の新規用途に関する。より詳しくは、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、免疫調節作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有する新規2-オキソキノリン化合物及びその医薬用途に関する。

【0002】

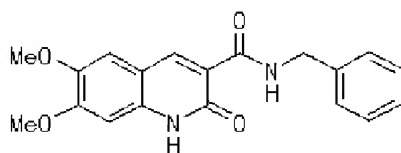
【従来の技術】従来、大麻成分としてカンナビノイドと呼ばれる一連のC、H、Oからなる化合物群が知られている。このうちテトラヒドロカンナビノール(THC)が幻覚作用の主体であること、また、大麻草中に含有される主成分は Δ^9 -THCであることが知られている。この Δ^9 -THCは、運動失調、被刺激性の増大、制吐、鎮痛、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血管拡張作用、免疫抑制作用等の作用を有することが報告されている。

【0003】これら Δ^9 -THCの作用部位は、大別して、中枢神経系(Devane等, Mol Pharmacol. 1988, 34, 605-613; Hollister等, Pharmacol. Rev., 1986, 38, 1-20; Renu等, Prog. Drug Res., 1991, 36, 71-114)及び末梢細胞系(Nye 等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 234, 784-791; Flynn等, Mol Pharmacol. 1992, 41, 736-742)に区分され、中枢神経系を介した作用の一部は医療への適用が報告されている。一方、末梢細胞型レセプター、例えばマクロファージ上のレセプターの発見(Munnro等, Nature, 1993, 365, 61-65)によって、免疫反応を調節することにより、抗炎症作用、抗アレルギー作用を有し、もとより免疫調節作用を併せ持つ、末梢細胞型レセプターのアゴニストの開発が進められている。また、末梢細胞型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する薬剤は、副作用となる体温低下、カタレプシー等の中枢作用を示さない、安全な薬剤となり得るため、特に、末梢細胞型レセプター選択的調

節剤の開発が期待されている。

【0004】カンナビノイドレセプターのアゴニストとしては、ピラゾール誘導体（特開平6-73014号公報、EP656354号、EP658546号）、THC誘導体（特開平3-209377号公報）、ベンゾオキサジン誘導体（US5112820号）、インドール誘導体（US5081122号）、脂肪酸誘導体（WO94/12466号）等が公知である。しかし、本発明化合物の特徴である2-オキソキノリン化合物については知られていない。

【0005】また、化学構造の観点から見た場合、種々のキノリン誘導体について報告がなされている。例えば、J. Pharm. Sci., 73, 11, 1652-1653 (1984) には中枢神経刺激剤として有用な6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸ベンジルアミド（下記化合物A）が示されている。ま

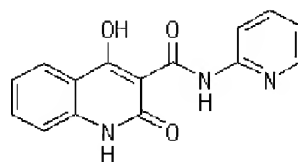


化合物A

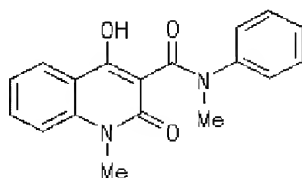
た、Khim. Geterotsikl. Soedin., 8, 1101-1104 (1993) には抗炎症剤として有用な4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（ピリジン-2-イル）アミド（下記化合物B）が示され、Pharmaproject等にはroquinimexの名称で知られる4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-メチル-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 N-メチル-N-フェニルアミド（下記化合物C）が抗炎症剤、免疫抑制剤、抗リウマチ剤を含む種々疾患に用いられ得ることが示されている。また、特公昭47-14107号には、中枢神経に作用する薬剤として3-ベンズイルアミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(1H)キノロン（下記化合物D）の合成法が開示されている。

【0006】

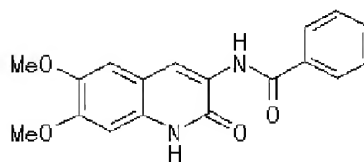
【化8】



化合物B



化合物C (roquinimex)



化合物D

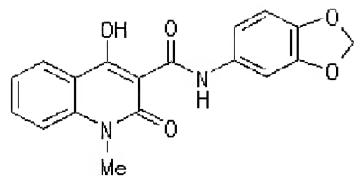
【0007】また、Synthesis, 11, 1362-1364 (1995) には2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 シクロヘキシルアミドが開示され、特表平4-500373号には免疫調整剤として有用なキノリン化合物が開示されており、フランス国公開公報2377400号では鎮痛薬として有用なキノリン化合物が開示されており、再公表公報WO96/05166号には5-HT₄ 受容体作動薬として有用なキノリン化合物が開示されている。

【0008】更に本発明化合物の特徴の一つである3, 4-メチレンジオキシフェニル基を有する2-オキソキノリン化合物として、特開昭57-171975号（EP59698号）には、免疫系の活性を増大する化合物として、N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-

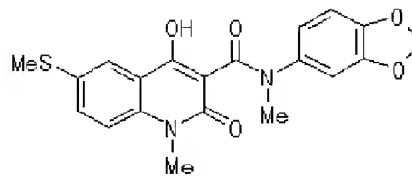
1, 2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソキノリン-3-カルボキサミド（下記化合物E）が開示されている。また、特表平6-506925号（WO92/18483号）には、免疫調節作用、抗炎症作用、鎮痛作用を有する化合物として、1-メチル-2-オキソ-3-{N-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-メチルカルバモイル}-4-ヒドロキシ-6-メチルチオ-1, 2-ジヒドロキノリン（下記化合物F）が開示されている。しかし、これら文献には、本発明の2-オキソキノリン化合物を教示する様な記載はなく、カンナビノイドレセプターが介在する作用機序に基づく薬理作用について示唆もない。

【0009】

【化9】



化合物E



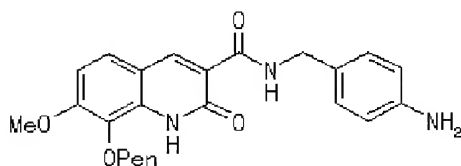
化合物F

【0010】ところで、WO97/29079号には、カンナビノイドレセプターアゴニスト及びアンタゴニストとして、キノリン構造を有する化合物が、免疫調製剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤等として有用である旨が記載されている。しかし、該文献に開示されるキノリン化合物は、単に水酸基で置換されたキノリンであって、本化合物のごとき2-オキソキノリンを示唆する記載はみられない。

【0011】また、特開平11-80124号(WO99/02499号)にも、カンナビノイドレセプターアゴニスト及びアンタゴニストを有効成分とする免疫調製剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤が記載されている。かつ、当該公報には、本発明化合物の特徴の一つである2-オキソキノリン構造を有する化合物として7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル)アミド(化合物G)等が開示されている。

【0012】

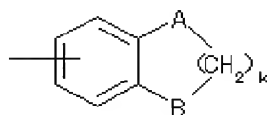
【化10】



化合物G

【0013】より詳しく言えば、上記公報には、例えば上記化合物Gの他3化合物が具体的に開示されるに止まるものであって、本発明化合物の如き、本明細書中の一般式[I]のR^aがアルキルである化合物、Xが-COOR^b、-CONH₂、-(CH₂)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R、-(CH₂)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R、-(CH₂)_p-OH又は-(CH₂)_q-NR^eR^{e'} (式中、各記号は本明細書の通り。)である化合物、Xが-CONR^c-(Alk^a)_r-RであるときR^cがアルキルである化合物、R^g

【化11】



(式中、各記号は本明細書の通り。)を有する化合物等は一切記載されていない。なお、当該公報の再先の公開

日は、1999年1月21日(WO99/02499号)であるのに対し、本出願の優先権主張日が、それ以前の平成11年1月8日であることに注意しなければならないだろう。

【0014】

【課題】本発明の目的は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用する新規化合物、及びその医薬組成物を提供することである。より詳細には、本発明の目的は、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系レセプターに選択的に作用する一方、中枢神経系への作用(即ち、興奮、幻覚、運動失調、披刺激性の増大、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血圧低下等の副作用)が少なく、毒性が低く、かつ免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用等の治療効果を有する新規化合物、及びその医薬組成物を提供することである。

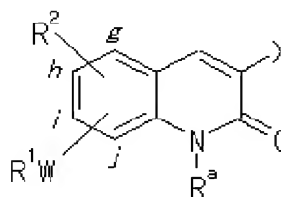
【0015】

【発明を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系レセプターに選択的な親和性を有し、従ってカンナビノイドレセプターが関与することが知られている疾患領域、特に末梢細胞系組織が関与する疾患領域(免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患等)における医薬品として有用な2-オキソキノリン化合物を見出し、本発明を完成した。

【0016】即ち、本発明は以下(1)~(27)のとおりである。

【0017】(1) 下記一般式[I]で表される2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

【化12】



[I]

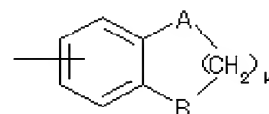
[式中、Wは-O-、-S(O)_t-、-CR³R⁴-、-NR⁵-、-NR⁵CO-、-CONR⁵-、-COO-又は-OCO- (式中、R³及びR⁴は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、R⁵は水素原子又はアルキルを、tは0又は1乃至2の整数を

示す。)を示し、 R^1 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^6$ (式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。)、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。)、又は $-(CH_2)_u-S(O)_vR^9$ (式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u 及び v はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^a は水素原子又はアルキルを示し、

【0018】 X は $-COOR^b$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c$ 、 $-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d$ 、 $-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e$ 、 $-C(=Z)-(NR^f)_w$ 、 $-(Alk^c)_v-R$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 又は $-(CH_2)_q-NR^eR^e'$ (式中、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^f はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 R^e 及び R^e' はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示すか、又は R^e と R^e' が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよく、 Alk^a 、 Alk^b 及び Alk^c はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル(当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。))又は $-CONR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。)で置換されていてもよく、 R はアリール、ヘテロ

アリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は

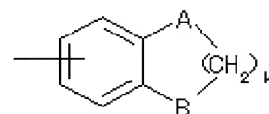
【化13】



(式中、 A 及び B はそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、 k は1乃至3の整数を示す。)を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラキルオキシ、ピリジル、ピペリジン、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は $=O$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、 r 、 s 、 v 及び w はそれぞれ独立して0又は1を示し、 Y 及び Z はそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 p 及び q はそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。)を示す。]

【0019】(2) W が $-O-$ であり、 R^1 が水素原子又はアルキル(当該アルキルは前記の通りである。)であり、 R^2 が $-OR^6$ (R^6 は前記の通りである。)であり、 R がアリール、ヘテロアリール又は

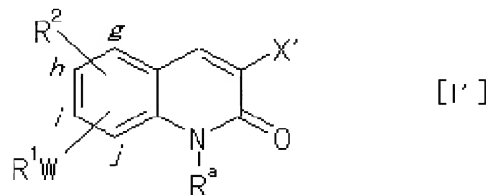
【化14】



(ここで、アリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。)である(1)記載の2-オキシキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

【0020】(3) 下記一般式 [I'] で表される2-オキシキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【化15】



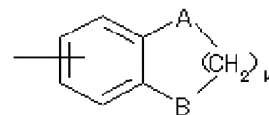
[I']

[式中、 W は $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-COO-$ 又は $-OCO-$ (式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 R^5 は水素原子又はアルキルを、 t は0又は1乃至2の整数を

示す。)を示し、 R^1 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリーラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキラルキルを示し、当該 R^1 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^6$ (式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリーラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキラルキルを示す。)、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリーラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーラルキル、シクロアルキル又はシクロアルキラルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。)、又は $-(CH_2)_u-S(O)_vR^9$ (式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u 及び v はそれぞれ独立して0又は1乃至2の整数を示す。)を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、水素原子及びアルキルを除く各基はアルキルで置換されていてもよく、 R^a は水素原子又はアルキルを示し、

【0021】 X' は $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 又は $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ (式中、 R^c 、 R^d 、 R^e 及び R^f はそれぞれ独立して水素原子又はアルキルを示し、 Alk^a 、 Alk^b 及び Alk^c はそれぞれ独立してアルキレン又はアルケニレンを示し、当該アルキレン及びアルケニレンはそれぞれ、水酸基、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキル(当該アルキルは、水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよい。))又は $-CONR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。)で置換されていてもよく、 R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ベンゼン縮合シクロアルキル又は

【化16】



(式中、 A 及び B はそれぞれ独立して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を示し、 k は1乃至3の整数を示す。)を示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基で置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ又は $=O$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基又はアルコキシで置換されていてもよく、 r 、 s 、 v 及び w はそれぞれ独立して0又は1を示し、 Y 及び Z はそれぞれ独立して窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、 p 及び q はそれぞれ独立して1乃至4の整数を示す。)を示す。]ただし、(a) R^2 が水素原子であるとき、 WR^1 は2-オキソキノリンのj位に置換するもとし、(b) 1, 2-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-N-(フェニルメチル)-3-キノリンカルボキサミド及びN-(1, 2-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-3-キノリル)ベンズアミドを除く。

【0022】(4) R^a がアルキルである(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0023】(5) X' が $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ である(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0024】(6) R^c がアルキルである(5)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

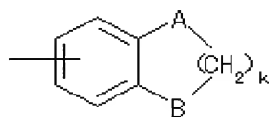
【0025】(7) X' が $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 又は $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ である(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0026】(8) W が $-O-$ であり、 R^1 が水素原子又は炭素数1乃至3のアルキル(当該アルキルは、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよい。)であり、 R^2 が $-OR^6$ (ここで、 R^6 が水素原子又は炭素数1乃至3のアルキル(当該アルキルは、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メ

ルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよい。)である(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0027】(9) Rがアリール、ヘテロアリール又は

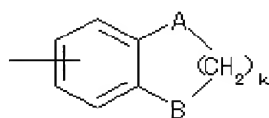
【化17】



(ここでアリール、ヘテロアリール、式中の各記号は前記の通りである。)である(3)乃至(8)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0028】(10) Rが

【化18】



(式中、各記号は前記の通りである。)である(3)乃至(8)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0029】(11) Wが-O-であり、R²が-O-R⁶(ここで、R⁶が水素原子又はアルキルである。)である(3)乃至(10)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0030】(12) WR¹の置換位置がベンゼン環状のj位であり、R²の置換位置がベンゼン環状のi位である(3)乃至(11)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0031】(13) Alk^aがアルキレンであり、r=1である(3)乃至(6)又は(8)乃至(12)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0032】(14) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル)エチル]アミド及び7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル)アミドを除く(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0033】(15) Wが-O-であり、かつR¹がアルキルであり、かつR²が-OR⁶(ここで、R⁶がアルキルである。)であり、かつR^aが水素であり、か

つX'が-CONR^c-(Alk^a)_r-R(ここで、R^cが水素原子であり、かつAlk^aがメチレン、エチレン又はトリメチレンであり、かつrが0又は1であり、かつRがアリール又はヘテロアリールである。)である化合物を除く(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0034】(16) Rがアリール(当該アリールは、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシルオキシ、ハロゲン原子、アラルキルオキシ、グルクロン酸残基で置換されていてもよい。)である(5)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0035】(17) Rがフェニルを除くアリール、又はピリジルを除くヘテロアリールである(3)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(18) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

(2-ピリジン-4-イルエチル)アミド(実施例3-1)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-

1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル)アミド(実施例3-2)、7-メトキシ-

2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル)エチル]アミド(実施例3-3)、7-メトキシ-

2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル)アミド 塩酸塩(実施例3-4)、7-メトキシ-2-オ-

キソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-5)、8-エトキシ-7-メト-

キシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル)アミド

(実施例3-6)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミド

(実施例3-7)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド

(実施例3-8)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル)アミド(実施例3-9)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-

1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピペリジノエチル)アミド(実施例3-10)、

【0036】7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

(2-モルホリノエチル)アミド(実施例3-11)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3-ピリジ-

ルメチル)アミド(実施例3-12)、7-メトキシ-

2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジルメチル) アミド (実施例3-13)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド (実施例3-14)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-15)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (実施例3-16)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド 塩酸塩 (実施例3-17)、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-18)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(2-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-19)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(3-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-20)、

【0037】7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) エチル] アミド (実施例3-21)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-クロロフェニル) エチル] アミド (実施例3-22)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド (実施例3-23)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-メチルベンジル) アミド (実施例3-24)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド (実施例3-25)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (実施例3-26)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-27)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド (実施例3-28)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド (実施例3-29)、7-メトキシ-2-オ

キシ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-フェニルエチル) アミド (実施例3-30)、

【0038】7, 8-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-31)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-32)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド (実施例3-33)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド (実施例3-34)、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド (実施例3-35)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-36)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (実施例3-37)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド (実施例3-38)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ピリジルメチル) アミド (実施例3-39)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-フルオロベンジル) アミド (実施例3-40)、

【0039】1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミド (実施例3-41)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド (実施例3-42)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル) エチル] アミド (実施例3-43)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-モルホリノエチル) アミド (実施例3-44)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド

(実施例3-45)、7, 8-ジベンチルオキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例3-46)、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-47)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-ジヒドロキシベンジル)アミド(実施例3-48)、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド(実施例3-49)、1-O-{2-ヒドロキシ-5-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル)カルボニルアミノメチル]フェニル}グルコシド ウロン酸及び1-O-{2-ヒドロキシ-4-[(7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリル)カルボニルアミノメチル]フェニル}グルコシド ウロン酸(実施例3-50)、

【0040】5-[7-メトキシ-3-{ (3, 4-メチレンジオキシベンジル)カルバモイル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ]ペンタン酸(実施例3-51)、5-[7-メトキシ-3-{ (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)カルバモイル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-8-キノリルオキシ]ペンタン酸(実施例3-52)、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-53)、8-(5-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミド(実施例3-54)、8-(4-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-55)、7-メトキシ-2-オキソ-8-(4-オキソベンチルオキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-56)、8-(3-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-57)、7-メトキシ-2-オキソ-8-(3-オキソベンチルオキシ)-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施例3-58)、8-(2-ヒドロキシベンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミド(実施

例3-59)、7, 8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミド(実施例4-1)、

【0041】8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(実施例5-1)、8-エトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(実施例5-2)、N-(4-フルオロフェニル)カルバミン酸 (8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルエステル(実施例6-1)、N-ビリジン-4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチルエステル(実施例6-2)、3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(実施例7-1)、8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(実施例7-2)、8-エトキシ-7-メトキシ-3-モルホリノメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(実施例7-3)、N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア(実施例8-1)及びN-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド(実施例8-2)からなる群より選ばれる(3)乃至(17)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0042】(19) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(実施例1-1)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(実施例1-2)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(実施例1-3)及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(実施例1-4)からなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(20) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-1)、8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-2)、8-エトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-3)、7-メトキシ-2-オキソ-8-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-4)、7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオ

キシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-5)、1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-6)及び1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-6-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(実施例2-7)からなる群より選ばれる2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0043】(21) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(実施例3-60)又はその医薬上許容される塩。

【0044】(22) (3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

【0045】(23) (3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター調節剤。

【0046】(24) 末梢型カンナビノイドレセプターに選択的に作用する(3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる末梢型カンナビノイドレセプター調節剤。

【0047】(25) 免疫調整剤、自己免疫疾患治療剤、抗アレルギー剤及び抗炎症剤である(3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

【0048】(26) 抗炎症剤である(3)乃至(21)のいずれかに記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩。

(27) (1)又は(2)記載の2-オキソキノリン化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗炎症剤。

【0049】本明細書中で使用されている用語の意味については以下の通りである。「アルキル」とは、炭素数1~10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、ヘプチル等が挙げられる。R²、R^{2'}、R⁵及びR⁶においては、好ましくは炭素数1~7のものであり、R⁶においてより好ましくは、炭素数1~6の直鎖状のアルキルであり、更に好ましくはメチルである。R³及びR⁴においては、好ましくは炭素数1~4のものである。R¹、R⁷、R⁸及びR⁹においては、好ましくは炭素数1~6の直鎖状のアルキルであり、より好ましくはエチル、プロピル、ブチル又はペンチルであり、さらに好ましくはプロピル、ブチル又はペンチルであり、特に好ましくはベンチルである。R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³において好ましくは、炭素数1~4のものである。R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^{e'}及びR^fにおいては、好ましくは炭素数1~4のものであり、より好ましくはメチルである。

【0050】「アルケニル」とは、炭素数2~10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、ビニル、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、ヘプテニル等が挙げられる。R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹においては、好ましくは炭素数2~7のものである。R¹においては、好ましくは炭素数4~7のものである。

【0051】「アルキニル」とは、炭素数2~10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、ヘプチニル等が挙げられる。R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹においては、好ましくは炭素数2~7のものである。R¹においては、好ましくは炭素数4~7のものである。

【0052】A1k^a、A1k^b及びA1k^cにおける「アルキレン」とは、炭素数1~4の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられ、より好ましくは、メチレン又はエチレンである。A1k^aにおいて特に好ましくはメチレンであり、A1k^b及びA1k^cにおいて特に好ましくはメチレンである。

【0053】A1k^a、A1k^b及びA1k^cにおける「アルケニレン」とは、炭素数2~4の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。

【0054】「アルコキシ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、t-ブチルオキシ等が挙げられる。

【0055】「シクロアルキル」とは、炭素数3~8の単環式飽和の環状アルキルであり、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。R¹、R⁶、R⁷及びR⁸においては、好ましくは炭素数3~6である。Rにおいては、好ましくは炭素数3~7のものであり、特に好ましくはシクロヘキシルである。

【0056】R¹、R⁶、R⁷及びR⁸における「シクロアルキルアルキル」とは、そのシクロアルキル部が上記定義のシクロアルキルのうち炭素数3~6のものであり、アルキル部が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル等が挙げられる。

【0057】 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R における「アリール」とは炭素数6乃至16の芳香族炭化水素であり、具体的にはフェニル、ナフチル、ビフェニル、アントラセニル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、フェナントレニル、ビレニル等が挙げられ、好ましくはフェニル又はナフチルであり、特に好ましくはフェニルである。

【0058】 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 及び R^{13} における「アリールアルキル」とは、そのアリール部が上記定義のアリールであり、そのアルキル部が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル等が挙げられ、好ましくはベンジルである。

【0059】 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R における「ヘテロアリール」とは、水素原子で飽和されていてもよく、具体的には、ビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、アゼピニル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8-ナフチリジル、1, 7-ナフチリジル、1, 6-ナフチリジル、1, 5-ナフチリジル、ピリド[2, 3-d]ピリミジル、チエノ[2, 3-b]ピリジル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリル、ヒドロアゼピニル、ヒドロインドリル、ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられる。好ましくはビリジル、チエニル、ピペリジル、ピペリジノ、イミダゾリル、モルホリルであり、より好ましくはビリジル、ピペリジル、モルホリルであり、特に好ましくはビリジルである。

【0060】 R° と $R^{\circ'}$ が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」とは、上記定義のヘテロアリールのうち、1つ以上の窒素原子を有するヘテロアリールである。具体的には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ピロリル、ピロリニル、インドリル、ヒドロアゼピニル、ヒドロインドリル、ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられ、好ましくはモルホリノ、ピペリジノ又はピペラジニルであり、特に好ましくはモルホリノである。

【0061】 R^7 と R^8 若しくは R^{10} と R^{11} が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」とは、上記定義の R° と $R^{\circ'}$ が「隣接する窒素原

子と一緒に形成するヘテロアリール」と同義のものである。

【0062】 R^1 、 R^6 、 R^7 及び R^8 における「ヘテロアリールアルキル」とは、そのヘテロアリール部は上記定義のものであり、そのアルキル部は上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、2-チエニルメチル、3-フリルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-イソキノリルメチル等が挙げられ、好ましくは4-ピリジルメチルである。

【0063】 R における「ベンゼン縮合シクロアルキル」とは、そのシクロアルキル部が上記定義のシクロアルキルであり、具体的には、テトラヒドロナフタレン、インダン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロナフタレンである。

【0064】 R^7 及び R^8 における「アシル」とは、カルボニルに上記定義のアルキル、上記定義のアリールが置換したものであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。

【0065】また、置換されていてもよい各基は、1個以上の置換基、好ましくは1若しくは2個の置換基で置換されていてもよい。当該置換基として使用される基について以下に説明する。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素であり、好ましくはフッ素及び塩素である。「アルキル」、「アルコキシ」及び「アシル」とは、それぞれ上記定義の「アルキル」、「アルコキシ」及び「アシル」と同義のものである。

【0066】「アルコキシカルボニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられ、好ましくはエトキシカルボニルである。

【0067】「アルキルアミノ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

【0068】「アルキルチオ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等が挙げられる。

【0069】「アルキルスルフィニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等が挙げられる。

【0070】「アルキルスルホニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1~4のものである。具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げ

られる。

【0071】「アルケニルオキシ」とは、そのアルケニル部が上記定義のアルキルのうち炭素数2～4のものである。具体的には、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ等が挙げられる。

【0072】「アシルオキシ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシである。

【0073】「アシルチオ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルチオ、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ等が挙げられ、好ましくはアセチルチオである。

【0074】「アシルアミノ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノである。

【0075】「アラルキルオキシ」とは、そのアラルキル部が上記定義のアリアルキルのものである。具体的には、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、フェニルブチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ビフェニルメチルオキシ等が挙げられる。

【0076】 R^a として好ましくは水素原子である。

【0077】 WR^1 及び R^2 は、2-オキソキノリンの g 位、h 位、i 位又は j 位のそれぞれ異なる位置に置換する。置換位置として好ましくは、2-オキソキノリン環上の h 位と i 位の組み合わせ或いは i 位と j 位の組み合わせであり、特に好ましくは i 位と j 位の組み合わせである。また、i 位に R^2 が置換することが好ましい。

【0078】 W として好ましくは $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 又は $-NR^5-$ であり、より好ましくは $-O-$ である。ここで W が $-S(O)_t-$ のとき、 t は 0 が好ましく、 $-NR^5-$ のとき、 R^5 は水素原子が好ましい。

【0079】 R^1 として好ましくは水素原子又はアルキルであり、さらに好ましくはアルキルであり、特に好ましくは無置換のアルキルである。アルキルの置換基としてはアルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルが好ましく、特に好ましくは水酸基、カルボキシル若しくはアシルによって置換されたアルキルである。水酸基、カルボキシル、アシルによって置換されたアルキルとしては、総炭素数5のものが好ましい。特に好ましい置換されたアルキルの具体例としては、2-ヒドロキシペンチル、3-ヒドロキシペンチル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、2-オキソペンチル、3-オキソペンチル、4-オキソペンチル、4-カルボキシブチルが挙げられる。

【0080】 R^2 として好ましくは、水素原子を除く各

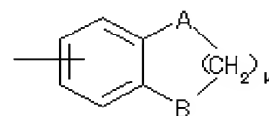
基、すなわちアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ (式中、各記号は前記の通り。)であり、さらに好ましくは $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ であり、特に好ましくは $-OR^6$ である。 R^2 が $-OR^6$ のとき、 R^6 として好ましくは水素原子又はアルキルであり、特に好ましくはアルキルである。 R^2 が $-NR^7R^8$ のとき、 R^7 及び R^8 の何れか一方が水素原子でありもう一方がアルキルであるときが好ましい。 R^2 が $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ のとき、好ましくは u' 及び u が 0 であり、 R^9 がアルキルである。

【0081】 X として好ましくは、 $-COOR^b$ 、 $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 又は $-(CH_2)_q-NR^eR^e'$ (式中、各記号は前述と同義である。)であり、特に好ましくは $-COOR^b$ 又は $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ であり、 X 及び X' としてさらに好ましくは $-CONR^c-(Alk^a)_r-R$ である。ここで、 R^c として好ましくは水素原子である。

【0082】 X 及び X' が $-(CH_2)_p-OC(=Y)-NR^d-(Alk^b)_s-R$ 、 $-(CH_2)_q-NR^e-C(=Z)-(NR^f)_w-(Alk^c)_v-R$ であるとき、 Y 及び Z において好ましくは酸素原子であり、 p 及び q において好ましくは 1 であり、 w において好ましくは 1 であり、 s 及び v において好ましくは 0 であり、 R^e 、 R^d 及び R^f として好ましくは水素原子である。

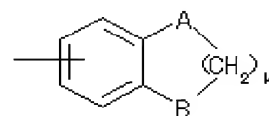
【0083】 R として好ましくは、アリアル、ヘテロアリアル又は

【化19】



(式中、各記号は前述と同義である。)であり、更に好ましくは、

【化20】



である。上記一般式における A 及び B として、好ましくは両者が酸素原子であり、 k として好ましくは 1 である。

【0084】 R の置換基としては、無置換、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボ

キシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノ又はグルクロン酸残基が好ましく、置換基を有するとき1若しくは2置換が好ましい。より好ましくは、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子又はグルクロン酸残基であり、さらに好ましくは水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ又はハロゲン原子であり、特に好ましくはメチル基、水酸基又はメトキシである。またRがフェニル基であるとき置換基の置換位置として好ましくは、4位又は3, 4位のジ置換である。具体的には、4-メチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-(6-カルボキシ-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-ピラニルオキシ)-4-ヒドロキシフェニル又は4-(6-カルボキシ-3, 4, 5-トリヒドロキシ-2-ピラニルオキシ)-3-ヒドロキシフェニルが好ましく、特に好ましくは、3, 4-ジヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルである。

【0085】「医薬上許容される塩」とは、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、ト

リフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

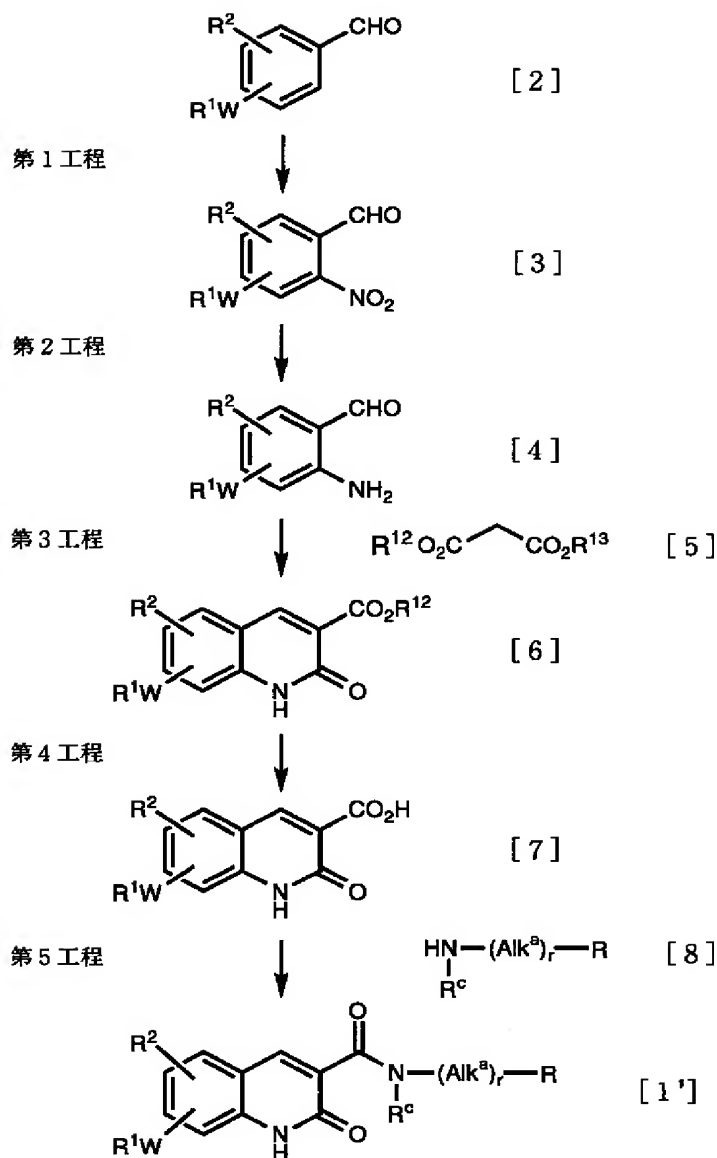
【0086】カンナビノイドレセプターに関連する疾患として、自己免疫疾患としては、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等が挙げられる。また、炎症性疾患としては、急性及び慢性の膵炎等が挙げられ、特に通常の抗炎症剤では治療の期待が薄い慢性膵炎への適用が好ましい。「カンナビノイドレセプター調節剤」とは、カンナビノイドレセプターの生物活性を調節する薬剤、若しくはカンナビノイドレセプターの発現を調節する薬剤であり、前者としては、アゴニスト、アンタゴニスト、インバースアゴニスト、カンナビノイドレセプターの感受性を増強する或は低減する薬剤が挙げられ、後者としては、カンナビノイドレセプターの遺伝子発現を増強或は抑制する薬剤等が挙げられる。

【0087】なお、本発明においては、各化合物の各種異性体、プロドラッグ、代謝物、水和物、溶媒和物も包含される。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

【0088】化合物[I]は、例えば以下のようにして製造することができるが、これらに限定されるものではない。

【0089】製造方法1

【化21】



(式中、 R^{12} 、 R^{13} は同一又は異なって水素、アルキル、アリールアルキル又はシアノを示し、その他各記号は前記と同義である。)

【 0090 】 第 1 工程

本工程は、化合物 [2] のベンゼン環上のホルミル基のオルト位をニトロ化し、化合物 [3] を得る方法である。化合物 [2] を溶媒中、濃硫酸の存在下、発煙硝酸を反応させることによりニトロ化合物を得ることができる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸、無水酢酸等の酸溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸である。反応温度は、通常-50~200℃であり、好まし

くは-10~60℃である。反応時間は、通常15分間~48時間であり、好ましくは1~8時間である。得られたニトロ化合物を適当な溶媒中、塩基の存在下に、ブロモペンタン等のアルキルブロマイドと反応させることにより化合物 [3] を得ることができる。適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等の

エステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、トールブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は、通常 $-10\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

【0091】第2工程

化合物〔3〕のニトロ基を常法によって還元し、化合物〔4〕を得ることができる。

【0092】第3工程

化合物〔4〕を適当な酸或いは塩基の存在下、マロン酸誘導体〔5〕と縮合させ、化合物〔6〕を得ることができる。マロン酸誘導体としては、例えばマロン酸ジエチル、マロン酸ジメチル、マロン酸ジベンジル、シアノ酢酸エチル、シアノ酢酸メチル等が挙げられ、好ましくはマロン酸ジメチルが用いられる。適当な酸としては、例えば、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられ、好ましくは安息香酸が用いられる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム、トールブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、ピペリジン、ピリジン、ピロリジン、N-メチルモルホリン、モルホリン、トリエチルアミン等が挙げられ、好ましくはピペリジンである。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、トールブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエンである。反応温度は、通常 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは 120°C である。反応時間は、通常2時間～48時間であり、好ましくは24時間である。

【0093】第4工程

化合物〔6〕を溶媒中、適当な塩基の存在下、加水分解することにより化合物〔7〕を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、トールブタノール等のアルコール系溶媒又は水若

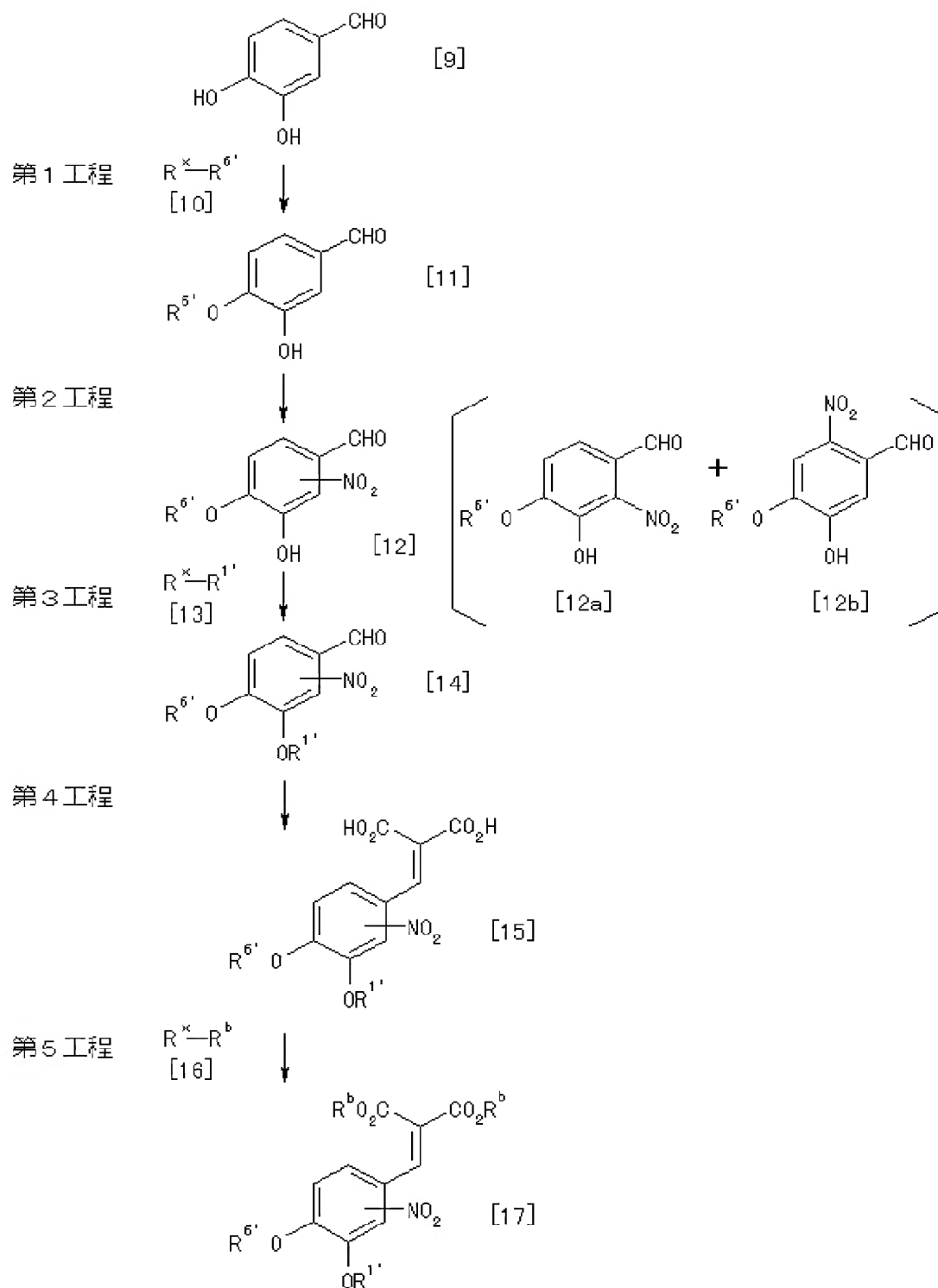
しくはそれらの混合溶媒である。適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、トールブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムである。

【0094】第5工程

化合物〔7〕を活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物〔8〕と反応させることにより目的化合物〔I〕を得ることができる。活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；カルボン酸を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）ハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはEDCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は、通常 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

【0095】製造方法2

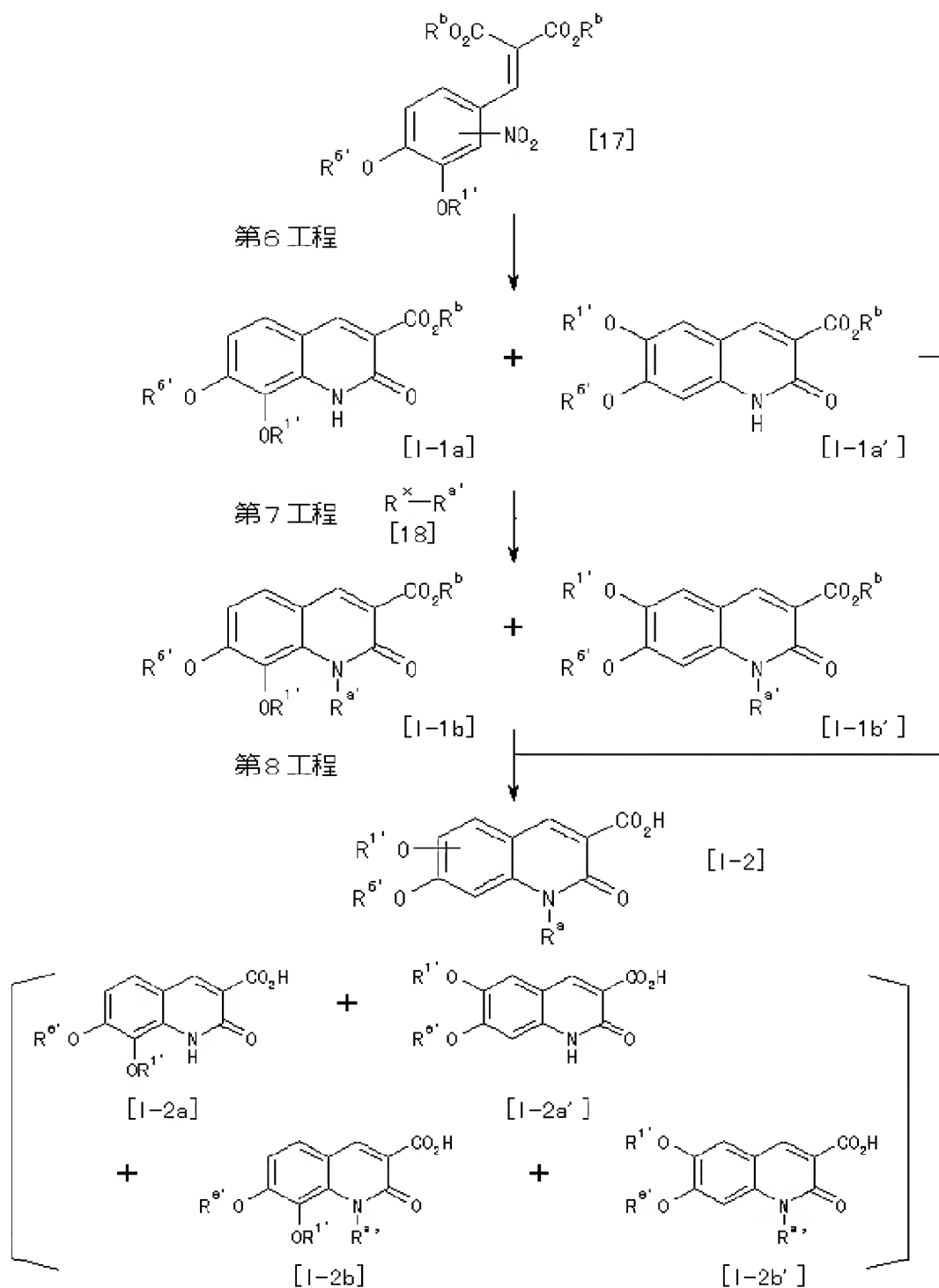
【化22】



(式中、 R^x はハロゲン原子であり、 $R^{1'}$ 及び $R^{6'}$ はそれぞれ独立してアルキルであり、 R^b は前述の通りである。)

【0096】

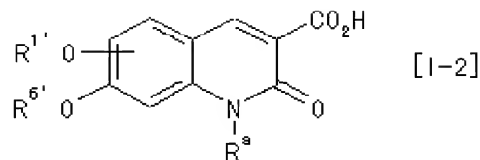
【化23】



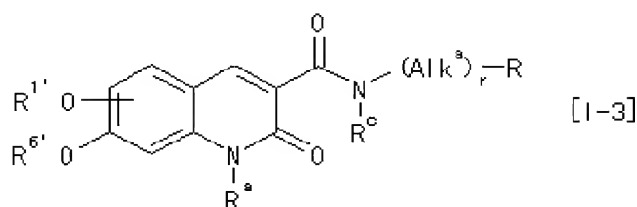
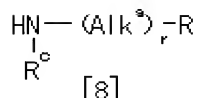
(式中、R^{a'} はアルキルであり、R^{1'}、R^{6'}、R^x、R^a 及びR^b は前述の通りである。)

【 0097】

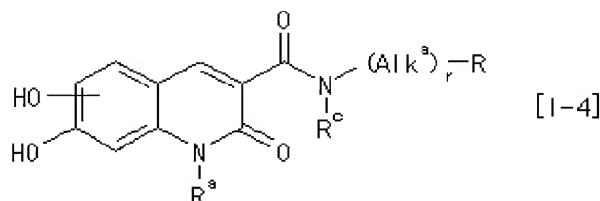
【 化 24】



第9工程



第10工程



(式中、 $R^{1'}$ はアルキルであり、 $R^{1'}$ 、 $R^{6'}$ 、 R^* 、 R^a 、 R^c 、 Alk^a 、 R 及び r は前述の通りである。)

【0098】第1工程

化合物[9](3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド)を塩基の存在下、アルキル化剤[10]を用いて反応させることにより、化合物[9]の4位フェノール性水酸基を選択的にアルキル化し、化合物[11]を得ることができる。アルキル化剤は、ヨウ化メチル等のヨウ化アルキル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、臭化ペンチル等の臭化アルキル、塩化ペンチル等の塩化アルキル、硫酸ジメチル等の硫酸ジアルキル等が用いられ、好ましくは臭化アルキルが用いられる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、 n -ブチルリチウム、 s -ブチルリチウム、 t -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムが用いられる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶

媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、 t -ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、通常 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $0 \sim 100^\circ\text{C}$ である。反応時間は、通常15分～48時間であるが、好ましくは、1～6時間である。

【0099】第2工程

化合物[11]を溶媒中、濃硫酸の存在下、発煙硝酸を反応させニトロ化することにより、化合物[11]のホルミル基のオルト位をモノニトロ化し、化合物[12](ここで、化合物[12]は化合物[12a]、化合物[12b]及びそれら混合物を意味する。)を得ることができる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、 t -ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸、無水酢酸等の酸溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸が用いられる。反応温度は、通常 $-50 \sim 200^\circ\text{C}$ であり、好ましくは $-10 \sim 60^\circ\text{C}$ である。また、本工程は化合物[11]を溶媒中、酸の存在下、硝酸ランタンと硝酸ナトリウムを用い反応させニトロ化することにより

化合物[12]を得ることもできる。酸としては、例えば、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられ、好ましくは塩酸である。溶媒としては、例えば、上記記載の溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。反応温度は、通常-50~200℃であり、好ましくは0~50℃である。

【0100】第3工程

化合物[12]を溶媒中、塩基の存在下、アルキル化剤[13]を用いてアルキル化することにより、化合物[12]のフェノール性水酸基をアルキル化し、化合物[14]（化合物[12]に対応した位置異性体及びそれら混合物を意味する。）を得ることができる。アルキル化剤としては、製造方法2の第1工程で示されたアルキル化剤等が挙げられ、好ましくは臭化アルキルが用いられる。塩基としては、製造方法2の第1工程で示された塩基等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムが用いられる。溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが用いられる。反応温度は、通常-20~200℃であり、好ましくは0~100℃である。反応時間は、通常15分~48時間であるが、好ましくは、1~24時間である。

【0101】第4工程

化合物[14]を溶媒中、マロン酸と反応させることにより、化合物[14]のホルミル基部分を脱水縮合し、化合物[15]（化合物[12]に対応した位置異性体及びそれら混合物を意味する。）を得ることができる。溶媒としては、製造方法2の第2工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸である。反応温度は、通常-20~200℃であり、好ましくは0~100℃である。反応時間は、通常2~72時間であるが、好ましくは、3~24時間である。

【0102】第5工程

化合物[15]を溶媒中、塩基の存在下、アルキル化剤[16]を用いエステル化することによりカルボキシル基を保護し、化合物[17]（化合物[15]に対応した位置異性体及びそれら混合物を意味する。）を得ることができる。アルキル化剤としては、製造方法2の第1工程で示されたアルキル化剤等が挙げられ、好ましくはヨウ化メチルである。塩基としては、製造方法2の第1工程で示された塩基等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は、通常-20~200℃であり、好ましくは0~50℃である。反応時間は、通常15分~48時間であるが、好ましくは、1~24時間である。

【0103】第6工程

化合物[17]のニトロ基を常法によって還元した後

に、縮合させ α -キノロン骨格を構築し、化合物[I-1a]、化合物[I-1a']又はそれらの混合物を得ることができる。

【0104】第7工程

化合物[I-1a]、化合物[I-1a']又はそれら混合物を、アルキル化剤[18]を用いて製造方法2の第3工程と同様にアルキル化することにより、キノロン部分のNH部位をアルキル化し、それぞれ対応する化合物[I-1b]、化合物[I-1b']又はそれら混合物を得ることができる。

【0105】第8工程

化合物[I-1a]、化合物[I-1a']、化合物[I-1b]又は化合物[I-1b']のエステル部分を常法によって加水分解することにより、それぞれ対応する化合物[I-2a]、化合物[I-2a']、化合物[I-2b]及び化合物[I-2b']（これら4つの化合物をまとめて化合物[I-2]と称す。）を得ることができる。

【0106】第9工程

化合物[I-2]を溶媒中、活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物[8]で処理することによりアミド縮合し、化合物[I-3]を得ることができる。活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；カルボン酸を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)ハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸を、クロル炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロル炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくは、EDCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は、通常0~100℃であり、好ましくは0~50℃である。反応時間は、通常1

5分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

【0107】第10工程

化合物[I-3]を溶媒中、ルイス酸で処理することによりエーテル部分を脱アルキル化し、化合物[I-4]を得ることができる。ルイス酸としては、例えば、四塩化チタン、塩化アルミ、臭化アルミ、ヨウ化トリメチルシリル、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等が挙げられ、好ましくは三臭化ホウ素である。また、チオフェノール、エチルメルカプタン等の硫黄化合物を共存させてもよい。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンである。反応温度は、通常-100～100℃であり、好ましくは-80～0℃である。反応時間は、通常

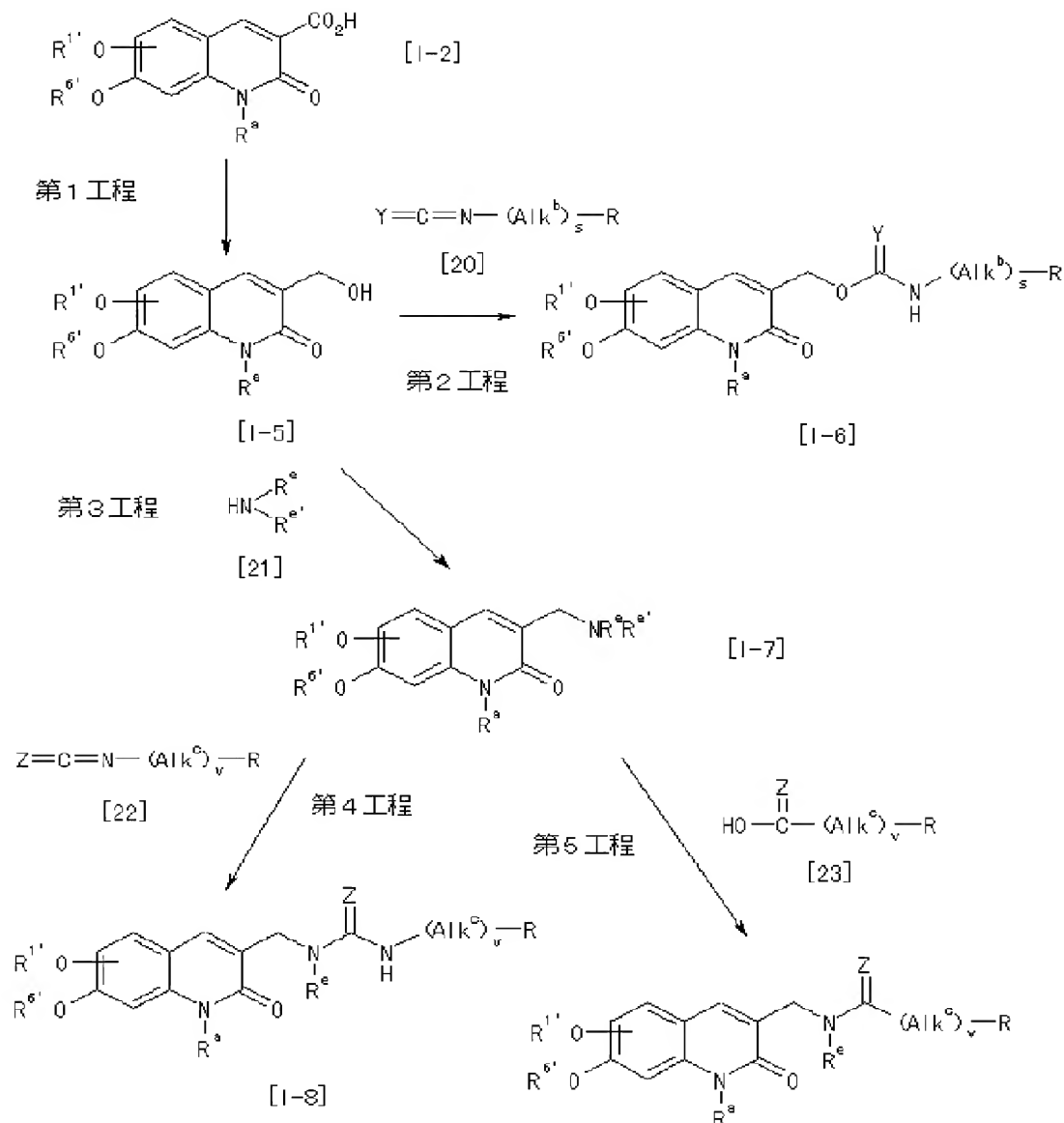
15分～24時間であるが、好ましくは30分～5時間である。

【0108】なお、本製法において化合物[I-2a]、[I-2a']又はそれら混合物を製造方法2の第9工程と同様にして化合物[8]と縮合後、製造方法2の第7工程と同様にしてキノロン骨格のNH部位をアルキル化することによっても化合物[I-3]を得ることができる。

【0109】また、例えば、第3工程を経ず、化合物[12]を用い第4工程以降の製法を行うことにより7-置換-8-ヒドロキシ-2-オキソキノリン環を形成させ、次いで、第9工程によりアミド縮合後、第3工程によりアルキル化を行う等、工程を入れ換えることにより化合物[I-3]を得ることもできる。

【0110】製造方法3

【化25】



(式中、各記号は前述の通りである。)

【0111】第1工程

製造方法1或いは製造方法2で得られた化合物[I - 2]を溶媒中、還元剤で処理することによって、化合物[I - 2]のカルボキシル基を還元し、化合物[I - 5]を得る工程である。還元剤としては、ボラン等の一般的なカルボキシル基の還元用試薬が挙げられるが、カルボン酸を活性化されたカルボニル誘導体とした後に還元する方法が好ましい。活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸エチル、ピバロイルクロリド、クロル炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられ、好ましくは、クロル炭酸イソプロピルから得られる活性エステルである。また、本反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジ

ン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。活性化されたカルボン酸の還元には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が上げられ、好ましくは水素化ホウ素リチウムである。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。また、本反応においては、還元反応の後に、必要に応じて塩基処理をする必要がある。ここで用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムである。反応温度は、通常-20~100℃であり、好まし

くは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

【0112】第2工程

化合物[1-5]を溶媒中、塩基の存在下、イソシアナート或いはチオイソシアナート化合物[20]で処理することによって、化合物[1-6]を得ることができる。イソシアナート及びチオイソシアナートとしては、例えばベンジルイソシアナート等のアラルキルイソシアナート、フェニルイソシアナート、4-フルオロフェニルイソシアナート、ピリジン-4-イルイソシアナート等のアリールイソシアナート等が挙げられ、好ましくはアリールイソシアナートが用いられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはクロロホルムである。反応温度は、通常 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

【0113】第3工程

化合物[1-5]を、溶媒中、塩基の存在下、酸クロリドとアミン化合物[21]で順次処理することによって化合物[1-7]を得ることができる。酸クロリドとしては、メタンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド等が挙げられるが、好ましくはメタンスルホン酸クロリドである。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランである。反応温度は、通常 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

【0114】第4工程

化合物[1-7]において少なくとも R^{\ast} が水素原子の場合、化合物[1-7]を溶媒中、イソシアナート或いはチオイソシアナート化合物[22]とカップリングさせることにより、それぞれ対応する化合物[1-8]を得ることができる。イソシアナート及びチオイソシアナートとしては、製造方法3の第1工程で示されたもの等が挙げられ、好ましくはアリールイソシアナートが用いられる。また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は、通常 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分～24

時間であり、好ましくは1～12時間である。

【0115】第5工程

化合物[1-7]において少なくとも R^{\ast} が水素原子の場合、化合物[1-7]を溶媒中、活性化されたカルボン酸誘導体とカップリングさせることにより、化合物[1-8']を得ることができる。活性化されたカルボン酸誘導体とのカップリングで用いられるカルボン酸誘導体としては、カルボン酸[23]を製造方法2の第9工程で示された方法で得られる酸ハロゲン化物、活性エステル、混合酸無水物等が挙げられ、好ましくは、EDCハイドロクロライドを縮合剤としてN-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。溶媒としては、製造方法2の第1工程で示された溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドである。反応温度は、通常 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

【0116】上記のようにして製造された化合物[1]は、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の手段により、分離精製することができる。また、化合物[1]の医薬上許容される塩、及び化合物[1]の各種異性体は、従来公知の方法により製造することができる。

【0117】化合物[1]及びその医薬上許容される塩は、哺乳動物に対し、カンナビノイドレセプターが関与することが知られている医用領域、特に末梢細胞系組織が関与する医用領域（免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患等）において医薬的効果を示す。つまり、化合物[1]及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有する。よって、化合物[1]及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）調節剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

【0118】化合物[1]又はその医薬上許容される塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、経口又は非経口的に投与するこ

とができる。

【0119】投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得る。経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物〔I〕0.1～1000mg、好ましくは1～300mgを、1～数回にわけて投与する。なお、本発明化合物は動物用医薬としても適応することができる。

【0120】以下、実施例により本発明を具体的に述べるが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0121】参考例1

4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド

イソバニリン (200g) と酢酸 (700mL) 及び濃硫酸 (0.2 mL) を混合した懸濁液を0℃まで冷却した後に、発煙硝酸 (57.2mL) の酢酸溶液 (200mL) を30分かけて滴下した。40分攪拌した後に水 (400mL) を加えて結晶をろ取することにより3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドと3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドとの混合物 (56.4 g) を得た。得られた混合物にジメチルホルムアミド (700mL) を混合し、この溶液に炭酸カリウム (136.7g) 及びブロモペンタン (127.7mL) を順次加えた。100℃で4時間攪拌した後に反応液をろ過し、水 (600mL) 及びヘキサン：酢酸エチル=1：1 (600mL) を加えて分液した。水層をヘキサン：酢酸エチル=1：1 (600mL) で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤をろ別後減圧濃縮することにより生成した結晶をろ過した。更なるろ液を濃縮して生成した結晶をろ取した後のろ液を濃縮することにより4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒドを赤色油状物質 (117g) として得た。また、ろ取した結晶を合わせて4-メトキシ-6-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒドを黄色結晶 (90.1g) として得た (表1参照)。

【0122】参考例2

2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド

参考例1で得られた4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (2.213g) をエタノール (22mL) に溶解し、塩化スズ二水和物 (9.34g) を加え、4時間加熱還流した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アルカリ溶液にした後、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (1.675g) を得た (表1参照)。

【0123】参考例3

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (2.76 g, 20mmol) をDMF (15mL) に溶解し、この溶液にヨウ化メチル (37.4 mL, 60mmol)、無水炭酸リチウム (4.4 g, 60mmol) を順次加えた。外温90℃で1.5時間攪拌後室温まで冷却し、無機塩をろ取した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200mL) を加えて水層のpHを7-8に調整した後、酢酸エチル (300mL, 2回) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (300mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮することにより表題化合物 (2.5 g, 82.2%) を得た (表1参照)。

【0124】参考例4

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (4 a)

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド (4 b)

参考例3と同様にして得られた3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (15.2g, 0.1mol) をTHF (150mL) に溶解し、この溶液に硝酸ナトリウム (8.5g, 0.1mol)、硝酸ランタン・6水和物 (8.7g, 0.2mol) を加えた後、濃塩酸-水 (1:1, 70mL) を20分間かけて滴下し、40分間室温攪拌した。反応液の有機層を分取し、水 (50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物4 a及び4 bの混合物を淡赤色結晶 (4 a:4 b=1:1, 13.3g, 収率67.5%) として得た (表2参照)。

【0125】参考例5

4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (5 a)

4-メトキシ-6-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (5 b)

参考例4で得られた3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (4 a) 及び3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド (4 b) の混合物 (4 a:4 b=1:1, 12.3 g, 62.4mmol) をDMF (20mL) に溶解し、この溶液にブロモペンタン (11.3 g, 74.9mmol)、無水炭酸カリウム (12.9 g, 93.6mmol) を順次加えた。外温90℃で1.5時間攪拌後室温まで冷却し、無機塩をろ取した。ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200mL) を加えて水層のpHを7-8に調整した後、酢酸エチル (300mL, 2回) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (300mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮することにより表題化合物5 a及び5 bの混合粗生成物 (5 a:5 b=1:1, 17.12 g, quant.) を得た (表2、3参照)。この粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

【0126】参考例6

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンジリデン)マロン酸(6a)

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ベンチルオキシベンジリデン)マロン酸(6b)

参考例5で得られた4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド(5a)及び4-メトキシ-6-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド(5b)の粗生成物(5a:5b=1:1, 17.12 g, 64.1 mmol)を酢酸(190mL)に溶解し、マロン酸(20 g, 192 mmol)を添加後、外温60℃で16時間撹拌した。反応液にトルエン(100 mL、2回)を加えて酢酸を共沸留去した後、残さに水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを7-8の水溶液に調整し、酢酸エチル(200 mL、2回)で洗浄した。水層に濃塩酸を加えて酸性(pH=1-2)にした後、酢酸エチル(300 mL、2回)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(300 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮することにより表題化合物6a及び6bの混合粗生成物(6a:6b=1:1, 23.3 g, over weight)を得た(表3参照)。この混合粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

【0127】参考例7

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンジリデン)マロン酸 ジメチルエステル(7a)

2-(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ベンチルオキシベンジリデン)マロン酸 ジメチルエステル(7b)

参考例6で得られた2-(4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンジリデン)マロン酸(6a)及び2-(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ベンチルオキシベンジリデン)マロン酸(6b)の混合粗生成物(6a:6b=1:1, 23.4 g, 64.1 mmol)をDMF(160 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(17.6 mL, 282 mmol)、無水炭酸カリウム(26.6 g, 192 mmol)を添加し、室温で1.5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(800 mL)を加えて、酢酸エチル(300mL、2回)で洗浄した。有機層を合わせて水(300 mL)、飽和食塩水(300 mL)で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮し、表題化合物7a及び7bの混合粗生成物(7a:7b=1:1, 23.2g, 94.8%)を得た(表4参照)。この粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

【0128】参考例8

1-メチル-4-ブromo-1-ト-ブチルジメチルシリルエーテル

第1工程

2-メチルテトラヒドロフラン(5.07 g, 41.7mmol)をトリクロロメタン(36mL)に溶解し、この溶液にテトラエチルアンモニウムブロミド(9.2 g, 43.8mmol)を添加した。室温下、トリフルオロボラン-エーテラート(5.56 mL, 43.8mmol)を10分間かけて滴下した。室温で16時間撹拌後、反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)を加えて有機層を分取した。水層を更にトリク

ロロメタン(40mL)で抽出し、有機層を合わせて水(40 mL)、飽和食塩水(40mL)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮することにより1-メチル-4-ブromo-1-ブタノール(5.07g, 72.8%)を淡黄色油状物質として得た。この生成物をそのまま次の反応に用いた。

DMSO-d₆, 400MHz: 4.4(bs, 1H), 3.5-3.7(m, 1H), 3.53(t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.8-1.9(m, 2H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.04(d, 3H, J = 6.2 Hz).

第2工程

第1工程で得られた1-メチル-4-ブromo-1-ブタノール(5.07g, 30.4mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶解し、氷冷下、ト-ブチルジメチルシリルクロリド(9.64 g, 36.5mmol)、イミダゾール(4.89 g, 45.6 mmol)を順次添加した。ついで、反応液を室温で7時間撹拌後、再度氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加えて有機層を分取した。有機層を水(50mL)、飽和食塩水(50mL)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=100:1)で精製し、表題化合物(6.35g, 74.3%)を得た。

DMSO-d₆, 400MHz: 3.8-3.9(m, 1H), 3.3-3.5(m, 2H), 1.8-2.0(m, 2H), 1.5-1.6(m, 2H), 1.13(d, 3H, J = 6.1 Hz), 0.87(s, 9H), 0.04(s, 6H).

【0129】実施例1-1

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

参考例2で得られた2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド(1.675g)をトルエン(16mL)に溶解し、この溶液にマロン酸ジメチル(2.40 mL)、ピペリジン(1.04mL)、安息香酸(80mL)を加え、外温120℃で27時間加熱撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1600mL)を加え有機層を分取した後、水層をトルエン(30mL)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物(251mg)を得た(表5参照)。

【0130】実施例1-2(実施例1-1との同時合成)

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(実施例1-1)

7-メトキシ-2-オキソ-6-ベンチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル(実施例1-2)

参考例7で得られたジメチル 2-[(4-メトキシ-

2-ニトロ-3-ペンチルオキシフェニル)メチレン]プロパン-1, 3-ジオエート (7a) 及びジメチル 2-[(4-メトキシ-2-ニトロ-5-ペンチルオキシフェニル)メチレン]プロパン-1, 3-ジオエート (7b) の粗生成物 (7a:7b=1:1, 23.1g, 60.6 mmol) を酢酸 (260 mL)、水 (17 mL) に溶解し、外温 60°C で加熱した。この反応溶液に還元鉄 (27.1 g, 48.5 mmol) を少量ずつ発泡に注意しながら添加し、更に外温 90°C で 1.5 時間撹拌した。反応液をろ過した後に水 (500 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL, 2 回) で抽出した。有機層を合わせて 1% 希塩酸 (500 mL)、飽和食塩水 (300 mL) で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を用いて精製することにより、表題実施例 1-1 (8.56g, 44.2%) 及び実施例 1-2 (4.83g, 25.0%) を淡黄色結晶として得た (表 5 参照)。また 7a, 7b の粗生成物 (7a:7b=1:1, 23.2g, 94.8%) を得た。

【0131】実施例 1-3

1-メチル-7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

実施例 1-1 と同様にして得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (1.02g, 3.2 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (0.4 mL, 6.4 mmol)、無水炭酸カリウム (0.89 g, 6.4 mmol) を添加し、外温 60°C で 1.5 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 mL) を加えて pH を 8 に調整後、酢酸エチル (50 mL, 2 回) で洗浄した。有機層を合わせて飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=10:1) で精製することにより表題化合物 (532 mg, 49.9%) を得た (表 5 参照)。

【0132】上記参考例、実施例 1-3 と同様にして実施例 1-4 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 6 に示す。

【0133】実施例 2-1

7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
実施例 1-1 で得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (240mg) をメタノール (7 mL)、水 (3 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (120 mL) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応容器を氷冷し、濃塩酸を加え酸溶液にし、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮し、表題化合物 (228 mL) を得た (表 6 参照)。

【0134】上記参考例、実施例 2-1 と同様にして実施例 2-2 から 2-7 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 6 から 8 に示す。

【0135】実施例 3-1

7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド

実施例 2-1 で得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (30.0mg) と 2-ピリジン-4-イルエチルアミン (36.0mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (17.3mg) をジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、この溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸 (24.5mg) を順次氷冷下で加えた。室温で 5 時間撹拌後、この反応溶液に酢酸エチル (3 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えて有機層を分離した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=25:1) を用いて精製することにより表題化合物 (35mg) を無色結晶として得た (表 8 参照)。

【0136】上記実施例 3-1 と同様にして実施例 3-2 から 3-4 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 9 に示す。

【0137】実施例 3-5

7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド

実施例 2-1 と同様にして得られた 7-メトキシ-2-オキソ-8-ペンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (50mg, 0.164 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、DMF (cat.) を添加後、塩化チオニル (0.018 mL, 0.24 mmol) を加え、室温で 1.0 時間撹拌した。反応溶液にトルエン (4 mL, 2 回) を加えて過剰の酸、塩化チオニルを留去し、酸クロリドを淡黄色結晶として得た。これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、別に調整した 3, 4-メチレンジオキシベンジルアミン (0.08 mL, 0.655 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に滴下し、室温で 2 時間撹拌した。反応液を留去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=10:1) を用いて精製することにより表題化合物 (47mg, 65.4%) を得た (表 10 参照)。

【0138】上記参考例、実施例 3-1 及び実施例 3-5 と同様にして実施例 3-6 から 3-5 4 及び実施例 3-6 0 に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表 10 から 表 26 及び表 28 に示す。

【0139】実施例 3-5 5

8-(4-ヒドロキシペンチルオキシ)-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボ

ン酸 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド
 常法により、8-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-オキ
 ソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
 (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド (503m
 g; 実施例3-47)を参考例8で得られた1-メチル-
 4-ブromo-1-ト-ブチルジメチルシリルエーテルで
 アルキル化し、ついで、ト-ブチルジメチルシリル基を
 脱保護することにより、表題化合物(493mg)を得た
 (表26参照)。

【0140】実施例3-55と同様にして実施例3-5
 6から3-59に示す化合物を得た。当該化合物の化学
 構造式及び物性値を表27及び表28に示す。

【0141】実施例4-1

7, 8-ジヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 キノリン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェ
 ニル)エチル]アミド

実施例3-5と同様にして得られた7-メトキシ-2-
 オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノ
 リン-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロフェニル)
 エチル]アミド(340 mg, 0.80mmol)をジクロロメタン(4
 mL)に溶解し、窒素気流下、三臭化ホウ素(1.0 M in
 ジクロロメタン; 2.4 mL, 2.4mmol)を内温-60℃で滴
 下し、室温まで昇温した後、更に0.5時間攪拌した。反
 応液を氷冷水(40 mL)中に注ぎ、結晶を析出させた。こ
 の結晶を濾取し、水(10 mL)で洗浄後、減圧乾燥して表
 題化合物(247.5 mg, 90.7%)を得た(表29参照)。

【0142】実施例5-1

8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-
 2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン

実施例2-1と同様にして得られた8-ブトキシ-7-
 メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-
 カルボン酸(1.46 g, 5.00 mmol)をTHF(20mL)に溶
 解し、氷冷下、トリエチルアミン(1.53 mL, 11.0 mmol)
 とクロル炭酸イソプロピル(1.35 g, 11.0 mmol)を順次
 加えた。同温で15分間攪拌した後、水素化ホウ素ナト
 リウム水溶液(2.08 g, 55.0 mmol, 20 mL)を氷冷下加え、
 さらに同温で1時間攪拌した。反応溶液に50%水酸化ナ
 トリウム水溶液(20 mL)を加えて室温で1時間攪拌した
 後、水(50 mL)とクロロホルム(50 mL)を加え、有機層を
 分離した。水層をさらにクロロホルム(30 mL)で抽出し
 た後、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。
 乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムク
 ロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で
 精製することにより、表題化合物(1.28 g, 収率92%)を
 無色結晶として得た(表29参照)。

【0143】上記実施例5-1と同様にして実施例5-
 2に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物
 性値を表29に示す。

【0144】実施例6-1

N-(4-フルオロフェニル)カルバミン酸 (8-ブ

トキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 キノリン-3-イル)メチルエステル

実施例5-1と同様にして得られた8-ブトキシ-3-
 ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロキノリン(100 mg, 0.361 mmol)をクロロホル
 ム(1 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(10 μ L)
 と4-フルオロフェニルイソシアナート(45 μ L, 0.396
 mmol)を順次加えた。同温で5時間攪拌した後、メタノ
 ール(100 μ L)を加え減圧濃縮した。得られた残渣をT
 HFに溶解し、シリカゲルでスラリーとしてカラムクロ
 マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精
 製することにより、表題化合物(128 mg, 収率86%)を無
 色結晶として得た(表30参照)。

【0145】実施例6-2

N-ピリジン-4-イルカルバミン酸 (8-エトキシ
 -7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリ
 ン-3-イル)メチルエステル

実施例5-1と同様にして得られた8-エトキシ-3-
 ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロキノリン(100mg, 0.4mmol)を塩化メチレン
 (1.5mL)に懸濁し、氷冷下にピリジン(39 μ L, 0.48mmo
 l)、4-ニトロフェニルクロロフォルメート(97mg, 0.4
 8mmol)を加え氷冷下で1時間攪拌した。反応後、ジメチ
 ルホルムアミド(1.5mL)を加え、次いでトリエチルアミ
 ン(280 μ L, 2.0mmol)、4-アミノピリジン(188mg, 2.0
 mmol)を氷冷下で加えた後、室温で15時間攪拌した。
 反応終了後、クロロホルム(15mL)、飽和重曹水(15mL)を
 加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
 乾燥剤を濾去濃縮後、分取薄層クロマトグラフィーで精
 製(クロロホルム:メタノール=90:10)することにより表
 題化合物を淡黄色結晶として(56mg, 収率38%)を得た
 (表30参照)。

【0146】実施例7-1

3-ジメチルアミノメチル-8-エトキシ-7-メトキ
 シ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン

実施例5-1と同様にして得られた8-エトキシ-3-
 ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロキノリン(200 mg, 0.80 mmol)をTHF(5 m
 L)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(134 μ L, 0.96
 mmol)とメタンスルホンクロリド(68 μ L, 0.88 mmo
 l)を順次加えた。同温で30分間攪拌した後、40%ジメチ
 ルアミン水溶液(7.0 mL)を一気に加え、さらに室温で1
 時間攪拌した。反応溶液に水(20 mL)とクロロホルム(20
 mL)を加え、有機層を分離した。水層をさらにクロロホ
 ルム(10 mL)で抽出した後、有機層を合わせて濃縮し
 た。得られた残渣を1N塩酸(5 mL)に溶解し、酢酸エチ
 ル(5 mL)で3回洗浄後、水層を飽和重曹水で中和し、ク
 ロロホルム(5 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、硫
 酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を
 ヘキサンで洗浄することにより、表題化合物(128 mg,

収率58%を無色の結晶として得た(表30参照)。

【0147】実施例7-2

8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン

実施例5-1と同様にして得られた8-ブトキシ-3-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(431 mg, 1.55 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(260 μ L, 1.87 mmol)とメタンスルホンクロリド(132 μ L, 1.71 mmol)を順次加えた。同温で20分間攪拌した後、28%アンモニア水(20 mL)を一気に加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応溶液に水(20 mL)とクロロホルム(20 mL)を加え、有機層を分離した。水層をさらにクロロホルム(10 mL)で抽出した後、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:10:1)で精製することにより、表題化合物(146 mg, 34%)を無色結晶として得た(表31参照)。

【0148】上記実施例7-1又は実施例7-2と同様にして実施例7-3に示す化合物を得た。当該化合物の化学構造式及び物性値を表31に示す。

【0149】実施例8-1

N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル] -N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

実施例7-2で得られた8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(56.6 mg, 0.205 mmol)をクロロホルム(1mL)に溶解し、氷冷下、4-フルオロフェニルイソシアナート(25.6 μ L, 0.225mmol)を順次加えた。同温で30分間攪拌した後、メタノール(30 μ L)とトリエチルアミン(30 μ L)を加え、さらに30分間攪拌した。減圧濃縮し、得られた残渣をトルエンで洗浄することにより、表題化合物(73 mg, 収率86%)を無色結晶として得た(表31参照)。

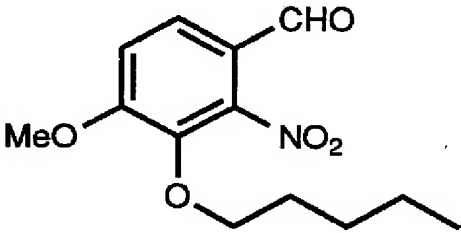
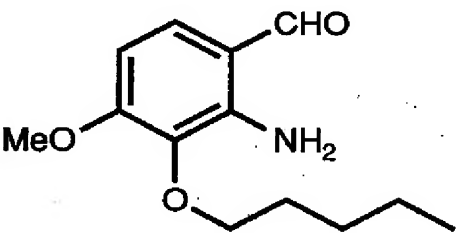
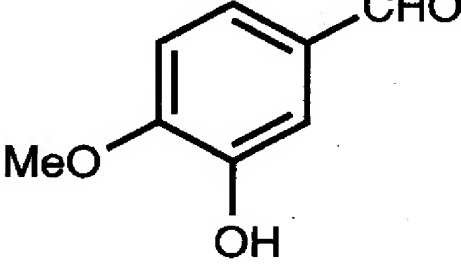
【0150】実施例8-2

N-[(8-ブトキシ-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メチル] -(4-ヒドロキシフェニル) アセトアミド

実施例7-2で得られた8-ブトキシ-3-アミノメチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン(77.7 mg, 0.281 mmol)、4-ヒドロキシフェニル酢酸(47.0 mg, 0.309 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(41.8mg, 0.309 mmol)をDMF(3 mL)に溶解し、EDC(59.2 mg, 0.309 mmol)とトリエチルアミン(30 μ L)を順次加えた。50℃で3時間攪拌した後、飽和重曹水(3mL)とトルエン(5 mL)を加えて析出した結晶をろ取し、水、1N塩酸、水、酢酸エチルで順次洗浄することにより、表題化合物(88 mg, 収率76%)を無色結晶として得た(表32参照)。

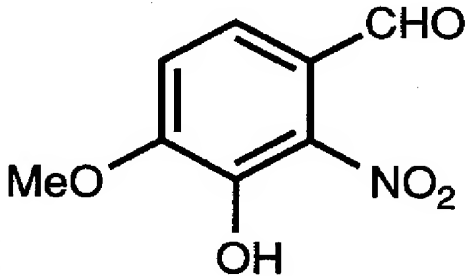
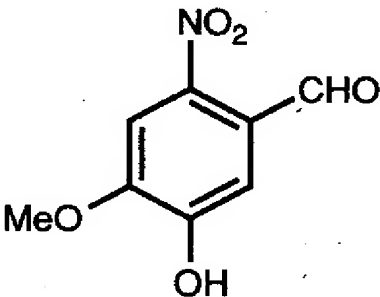
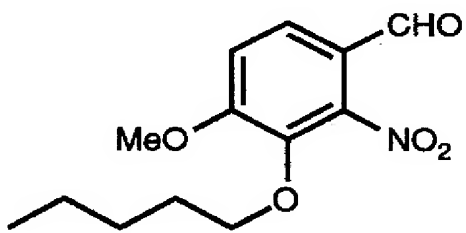
【0151】

【表1】

| 参考例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---------------------|---------------------------------------|
| 1  | CDCl ₃ , 300MHz 9.80(1H, s) 7.64(1H, d, J=8.6Hz) 7.09(1H, d, J=8.6Hz) 4.11(2H, t, J=6.6Hz) 3.99(3H, s) 1.60-1.80(2H, m) 1.28-1.47(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.1Hz) | | FAB+ 268[M+H] (80) 198 (100) |
| 2  | CDCl ₃ , 300MHz 9.52(1H, s) 7.22(1H, d, J=9.0Hz) 6.90(1H, d, J=9.0Hz) 4.41(2H, t, J=6.9Hz) 3.97(3H, s) 2.0-2.3(2H, bs) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.2Hz) | | FAB+ 238[M+H] (100) |
| 3  淡黄色結晶 / 113-114 | CDCl ₃ , 300MHz 9.84(s, 1H) 7.45(s, 1H) 7.43(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.98(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.40(bs, 1H) 4.00(s, 3H) | | FAB+ 153[M+H] (100) |

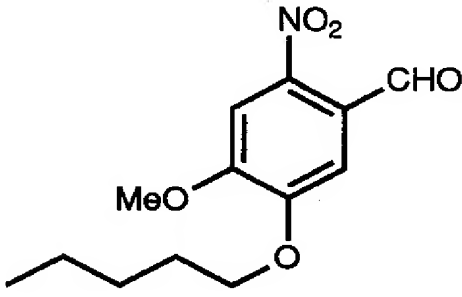
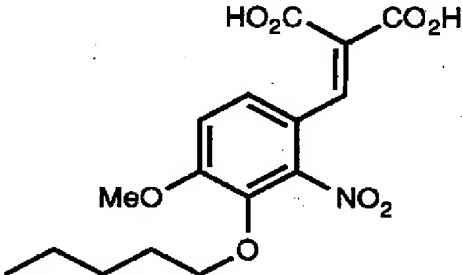
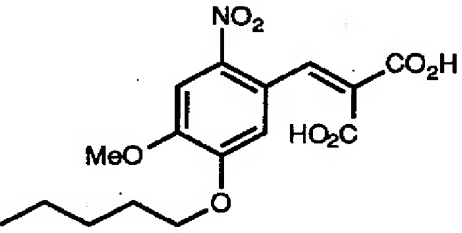
【0152】

【表2】

| 参考例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|--|---------------------|---------------------------------------|
| 4a  | DMSO-d ₆ , 300MHz 10.91(bs, 1H) 9.57(s, 1H) 7.59(d, 1H, J=8.4Hz) 7.35(d, 1H, J=8.4Hz) 3.99(3H, s) | | FAB- 232[M+H+] (20) 185(100) |
| 4b  | DMSO-d ₆ , 300MHz 10.91(bs, 1H) 10.18(s, 1H) 7.83(s, 1H) 7.22(s, 1H) 3.96(3H, s) | | FAB- 232[M+H+] (20) 185(100) |
| 5a  | CDCl ₃ , 300MHz 9.79(s, 1H) 7.64(d, 1H, J = 8.6 Hz) 7.06(d, 1H, J = 8.6 Hz) 4.09(t, 2H, J = 6.7 Hz) 4.00(s, 3H) 1.7-1.8(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.92(t, 3H, J = 7.1 Hz) | | |

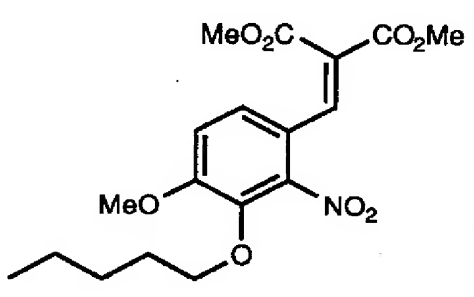
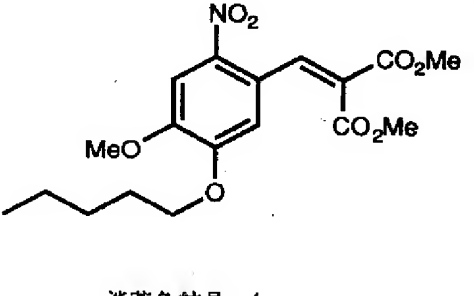
【0153】

【表3】

| 参考例番号/構造式/性状/融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|--|--|---------------------|----------------------------|
| 5b  | CDCl ₃ , 300MHz 10.43(s, 1H) 7.61(s, 1H) 7.39(s, 1H) 4.16(t, 2H, J = 6.7 Hz) 4.16(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz) | | |
| 6a  | CDCl ₃ , 300MHz 9.50(bs, 2H) 7.81(s, 1H) 7.38(d, 1H, J = 8.4 Hz) 7.00(d, 1H, J = 8.4 Hz) 4.05(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93(s, 3H) 1.6-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.91(t, 3H, J = 6.9 Hz) | | FAB+ 354[M+H+] (100) |
| 6b  | CDCl ₃ , 300MHz 9.50(bs, 2H) 8.67(s, 1H) 7.76(s, 1H) 6.82(s, 1H) 4.10(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.91(t, 3H, J = 6.9 Hz) | | FAB+ 354[M+H+] (100) |

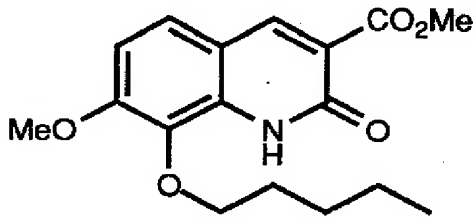
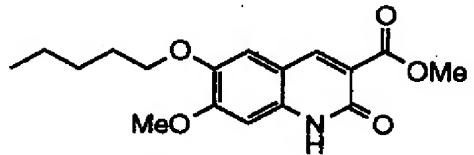
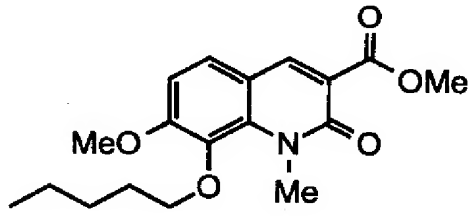
【0154】

【表4】

| 参考例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---------------------|---|
| <p>7a</p>  <p>淡茶色結晶 /</p> | <p>CDCl₃, 300MHz</p> <p>7.53(s, 1H) 7.19(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.97(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.04(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.93(s, 3H) 3.83(s, 3H) 3.79(s, 3H) 1.7-1.8(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.92(t, 3H, J = 7.0 Hz)</p> | | <p>FAB+</p> <p>382[M-H+] (100)</p> |
| <p>7b</p>  <p>淡茶色結晶 /</p> | <p>CDCl₃, 300MHz</p> <p>8.22(s, 1H) 7.76(s, 1H) 6.85(s, 1H) 4.11(t, 2H, J = 6.7 Hz) 3.97(s, 3H) 3.88(s, 3H) 3.66(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.8 Hz)</p> | | <p>FAB+</p> <p>382[M-H+] (100)</p> |

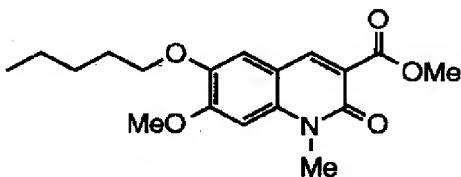
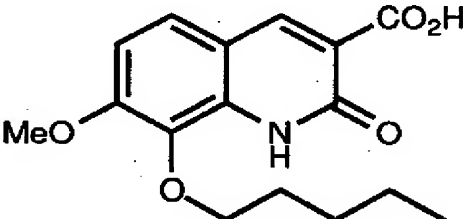
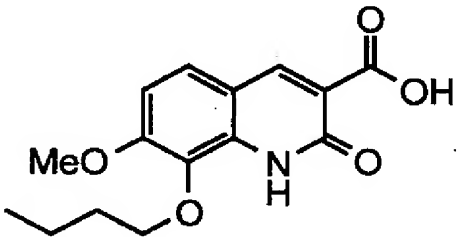
【0155】

【表5】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|--|
| 1-1  無色結晶 / 130-131 | CDCl ₃ , 300MHz 9.04 (1H, bs) 8.50 (1H, s) 7.36 (1H, d, J=9.0Hz) 6.88 (1H, d, J=9.0Hz) 4.13 (2H, t, J=6.9Hz) 3.96 (3H, s) 3.74 (3H, s) 1.7-1.9 (2H, m) 1.3-1.5 (4H, m) 0.94 (3H, t, J=7.2Hz) | KBr 3423 2952 1742 1642 1505 1269 | FAB+ 320(M+H+) (100) 288(70) |
| 1-2  無色結晶 / 194-195 | CDCl ₃ , 300MHz 12.6 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 4.04 (t, 2H, J = 6.9 Hz) 4.04 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 1.8-2.0 (m, 2H) 1.3-1.6 (m, 4H) 0.95 (t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 3444 2953 1730 1645 1571 1511 1484 1421 1269 1228 1900 | FAB+ 320(M+H+) (100) 288(100) |
| 1-3  淡茶色結晶 / 102-103 | CDCl ₃ , 300MHz 8.33(s, 1H) 7.36(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.92(d, 1H, J = 8.7 Hz) 3.98(s, 3H) 3.97(s, 3H) 3.94(s, 3H) 3.85(t, 2H, 6.8 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.93(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 2938 1703 1659 1613 1590 1500 1453 1274 1059 800 | FAB+ 334[M-H+] (100) |

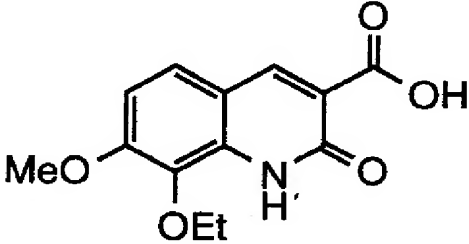
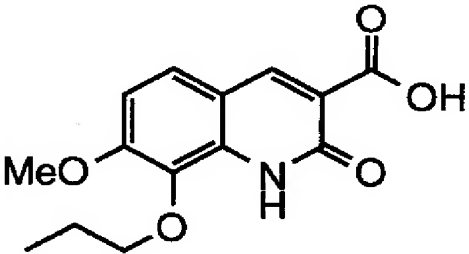
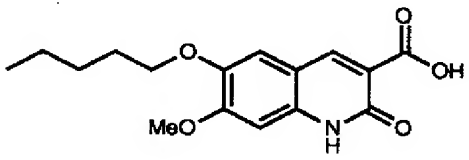
【0156】

【表6】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|--|---|---|--|
| 1-4  無色結晶 / 124-125 | DMSO-d ₆ , 300MHz 8.42(s, 1H) 7.44(s, 1H) 6.97(s, 1H) 3.98(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.97(s, 3H) 3.78(s, 3H) 3.65(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.90(t, 3H, J = 6.8 Hz) | KBr 2948 1736 1260 1080 795 | FAB+ 334(M+H+) (100) 302(100) |
| 2-1  淡黄色結晶 / 178-179 | CDCl ₃ , 300MHz 14.00(1H, s) 9.42(1H, bs) 8.87(1H, s) 7.51(1H, d, J=9.0Hz) 7.03(1H, d, J=9.0Hz) 4.18(2H, t, J=6.9Hz) 4.01(3H, s) 1.7-1.8(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.95(3H, t, J=6.9Hz) | KBr 3423 2952 1742 1642 1505 1269 | FAB+ 306[M+H+] (100) |
| 2-2  無色結晶 / 182-184 | CDCl ₃ , 300MHz 14.98 (br s, 1H) 9.51 (br s, 1H) 8.87 (s, 1H) 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.04 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.20 (t, J=6.9 Hz, 2H) 4.02 (s, 3H) 1.81 (m, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=6.9 Hz, 3H) | KBr 1723 1630 1506 1283 1258 1099 | |

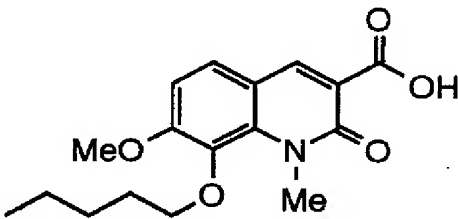
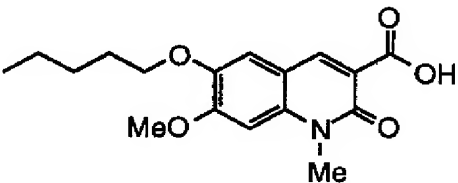
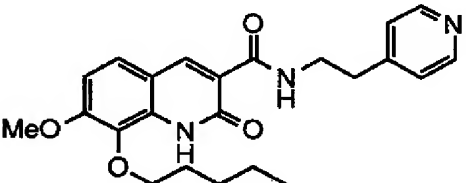
【0157】

【表7】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|--|---|-------------------------|
| 2-3  無色結晶 / 242-244 | CDCl ₃ , 300MHz 14.00 (br s, 1H) 9.71 (br s, 1H) 8.88 (s, 1H) 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.04 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.29 (q, J=6.9 Hz, 2H) 4.02 (s, 3H) 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H) | KBr 1736 1634 1504 1474 1282 1259 1095 | |
| 2-4  無色結晶 / 178-181 | DMSO-d ₆ , 300MHz 12.37 (brs, 1H) 8.90 (s, 1H) 7.81 (d, 1H, J=9.2 Hz) 7.27 (d, 1H, J=9.2 Hz) 3.97 (m, 5H) 1.80 (q, 2H, J=7.3 Hz) 0.95 (t, 3H, J=7.6 Hz) | KBr 3188 1735 1630 1507 1286 | |
| 2-5  無色結晶 / 290<dec. | DMSO-d ₆ , 300MHz 14.96 (s, 1H) 13.05 (s, 1H) 8.81 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.01 (s, 1H) 4.01 (t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.90 (s, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.91 (t, 3H, J = 6.8 Hz) | KBr 3422 1685 1211 | FAB+ 305 (M+H+)(100) |

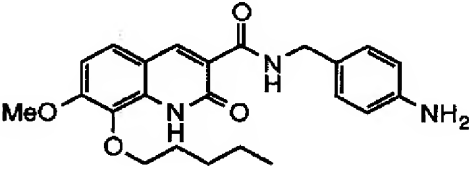
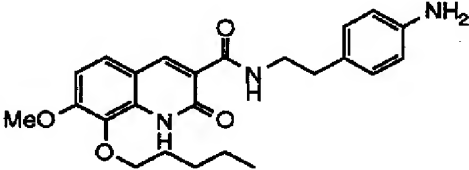
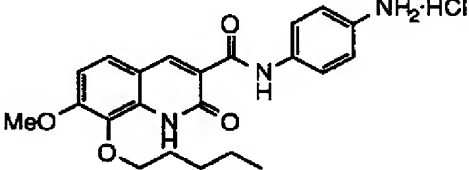
【0158】

【表8】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|--|--|---|--|
| 2-6  無色結晶 / 188-189 | DMSO-d ₆ , 300MHz 14.58(s, 1H) 8.76(s, 1H) 7.52(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.07(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.02(s, 3H) 3.93(s, 3H) 3.91(t, 2H, J = 6.9 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 2956 1735 1622 1560 1509 1458 1379 1280 1067 | FAB+ 320(M+H+) (100) 302(100) |
| 2-7  無色結晶 / 196-197 | CDCl ₃ , 300MHz 14.70(s, 1H) 8.78(s, 1H) 7.11(s, 1H) 6.83(s, 1H) 4.08(t, 2H, J = 6.8 Hz) 4.06(s, 3H) 3.86(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 3448 1718 1654 1560 1508 1271 | FAB+ 320(M+H+) (50) 302(100) |
| 3-1  無色結晶 / 98.0~99.0°C | CDCl ₃ , 300MHz 9.74(1H, bt) 9.13(1H, bs) 8.49(1H, s) 8.53(2H, d, J=6.0Hz) 7.46(1H, d, J=8.9Hz) 7.22(2H, d, J=6.0Hz) 6.94(1H, d, J=8.9Hz) 4.14(2H, t, J=6.9Hz) 3.98(3H, s) 3.76(2H, q, J=6.7Hz) 2.97(2H, t, J=7.2Hz) 1.74-1.88(2H, m) 1.35-1.53(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.1Hz) | KBr 3257 2938 1672 1622 1530 1261 1112 805 | FAB+ 410[M+H+] (60) 288 (60) |

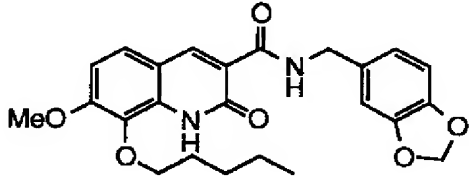
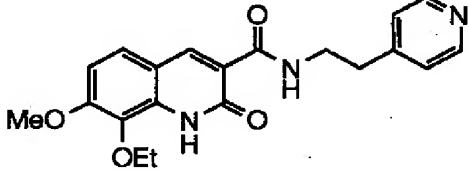
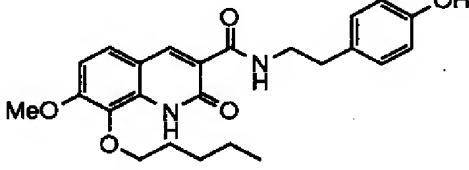
【0159】

【表9】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|--|--|--|---|
| 3-2  無色アモルファス / | CDCl ₃ , 300MHz 9.87(1H, bt) 9.10(1H, bs) 8.89(1H, s) 7.45(1H, d, J=8.8Hz) 7.18(2H, d, J=8.3Hz) 6.93(1H, d, J=8.8Hz) 6.66(2H, d, J=8.3Hz) 4.56(2H, d, J=6.0Hz) 4.13(2H, t, J=6.9Hz) 3.97(3H, s) 1.71-1.87(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.1Hz) | KBr 3232 2954 1668 1622 1520 1260 1109 801 | FAB+ 410[M+H+] (40) 288 (20) |
| 3-3  無色結晶 / 125.0~126.0°C | CDCl ₃ , 300MHz 9.63(1H, bt) 9.10(1H, bs) 8.85(1H, s) 7.44(1H, d, J=8.7Hz) 7.07(2H, d, J=8.4Hz) 6.93(1H, d, J=8.7Hz) 6.66(1H, d, J=8.4Hz) 4.13(2H, t, J=6.8Hz) 3.97(3H, s) 3.67(2H, q, J=6.8Hz) 2.83(2H, t, J=7.2Hz) 1.75-1.88(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.2Hz) | KBr 3248 2928 1672 1625 1539 1260 1112 802 | FAB+ 424[M+H+] (40) |
| 3-4  無色結晶 / 267.0~268.0°C | DMSO-d ₆ , 300MHz 12.1(1H, s) 11.7(1H, s) 8.88(1H, s) 7.77(2H, d, J=9.0Hz) 7.75(1H, d, J=9.0Hz) 7.26(2H, d, J=9.0Hz) 7.18(1H, d, J=9.0Hz) 4.00(2H, t, J=6.9Hz) 1.70-1.83(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.89(3H, t, J=7.2Hz) | KBr 2954 1672 1622 1552 1498 1284 1263 | FAB+ 296 (30) 288 (100) 218 (70) |

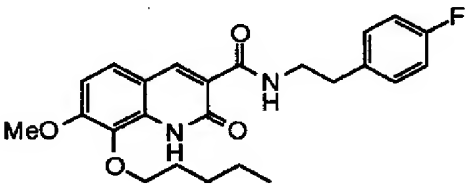
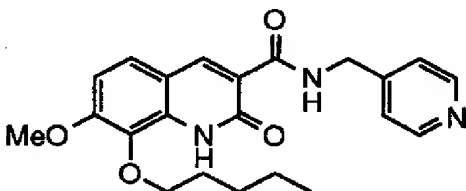
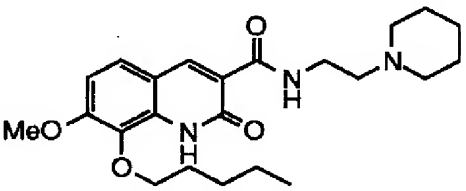
【0160】

【表10】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|--|---|---|---|
| 3-5  無色結晶 / 126-127 | CDCl ₃ , 300MHz 13.99 (bt, 1H) 9.18 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 7.47 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.95 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.8-6.9 (m, 2H) 6.77 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.95 (s, 2H) 4.59 (d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.14 (t, 2H, J = 8.7 Hz) 3.99 (s, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.95 (t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 2956 1684 1619 1535 1263 | FAB+ 439[M+H] (100) |
| 3-6  無色結晶 / 201-211 | CDCl ₃ , 300MHz 9.80 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.21 (br s, 1H) 8.81 (s, 1H) 8.58 (d, J=5.9 Hz, 2H) 7.53 (d, J=6.2 Hz, 2H) 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H) 3.99 (s, 3H) 3.83 (q, J=6.6 Hz, 2H) 3.12 (t, J=7.0 Hz, 2H) 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H) | KBr 1672 1626 1538 1500 1375 1286 1260 1223 1115 | (ESI+) 368 264 246 (ESI-) 366 323 |
| 3-7  無色結晶 / 106-107 | 9.71 (bt, 1H) 9.18 (s, 1H) 8.86 (s, 1H) 7.44 (d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz) 6.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.23 (s, 1H) 4.12 (t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.97 (s, 3H) 3.70 (q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.87 (t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz) | KBr 3246 2932 1673 1625 1537 1515 1500 1262 1110 | FAB+ 425(M+H+) (100) 288(75) |

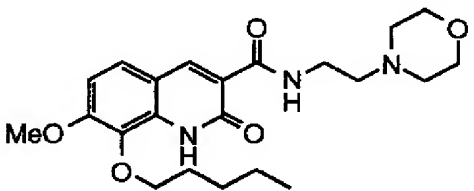
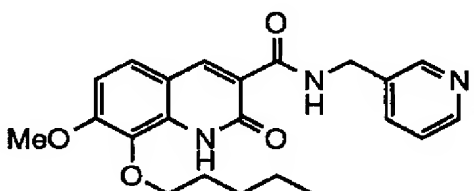
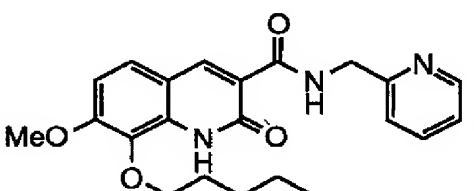
【0161】

【表11】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|--|
| 3-8  無色結晶 / 105-106 | 9.67(bt, 1H) 9.11(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 7.00(t, 2H, J = 8.7 Hz) 6.93(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.97(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 3286 2962 1661 1614 1533 1497 1262 | FAB+ 427(M+H+) (100) 288(40) |
| 3-9  無色結晶 / 164-163 | CDCl ₃ , 300MHz 10.16(bt, 1H) 9.26(s, 1H) 8.90(s, 1H) 8.55(d, 2H, J = 6.8 Hz) 7.47(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.28(d, 2H, J = 6.8) 6.87(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.70(t, 2H, J = 6.0 Hz) 4.15(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.99(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 2956 1684 1619 1535 1263 | FAB+ 396(M+H+) (100) 288(40) |
| 3-10  黄色油状 / | CDCl ₃ , 300MHz 9.76(bt, 1H) 9.12(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.44(d, 1H, J = 9.0 Hz) 6.93(d, 1H, J = 9.0 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.60(q, 2H, J = 6.6 Hz) 2.59(t, 2H, J = 6.6 Hz) 2.4-2.5(m, 4H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.5-1.7(m, 4H) 1.3-1.5(m, 6H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz) | Neat 2932 1667 1537 1504 | FAB+ 416(M+H+) (100) 331(50) 288(40) |

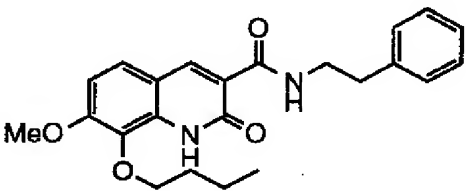
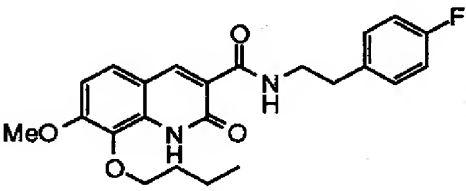
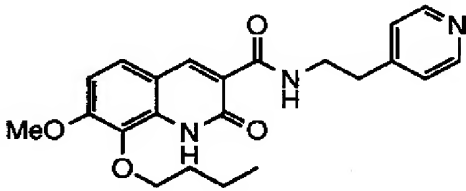
【0162】

【表12】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|---------------------------------------|
| 3-11  無色結晶 / 94-96 | CDCl ₃ , 300MHz 9.81(bt, 1H) 9.13(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 3.7-3.8(m, 4H) 3.61(q, 2H, J = 6.4 Hz) 2.62(t, 2H, J = 6.4 Hz) 2.5-2.6(m, 4H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.4-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 3438 2953 1718 1639 1507 1486 1287 | FAB+ 418(M+H+) (100) |
| 3-12  無色結晶 / 143-144 | CDCl ₃ , 300MHz 10.07(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.89(s, 1H) 8.64(s, 1H) 8.52(d, 1H, J = 1.7 Hz) 7.7(d, 1H, J = 7.9 Hz) 7.47(t, 1H, J = 8.8 Hz) 7.26(dd, 1H, J = 7.9, 1.7 Hz) 6.95(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.70(d, 2H, J = 6.0 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 2956 1684 1618 1537 1264 | FAB+ 396(M+H+) (100) 288(40) |
| 3-13  無色結晶 / 141-142 | CDCl ₃ , 300MHz 10.35(bt, 1H) 9.17(s, 1H) 8.90(s, 1H) 8.60(d, 1H, J = 4.7 Hz) 7.65(dt, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz) 7.46(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.61(t, 1H, J = 7.7 Hz) 7.16(dt, 1H, J = 4.7, 1.7 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.84(t, 2H, J = 5.6 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 2931 1668 1622 1526 1262 | FAB+ 396(M+H+) (100) 288(40) |

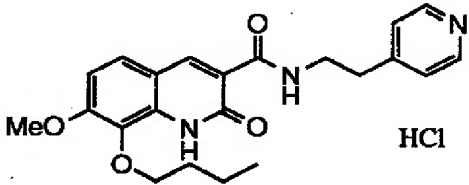
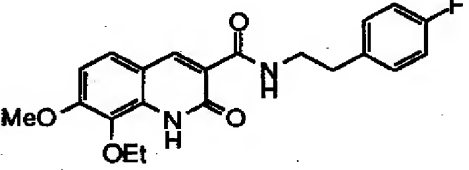
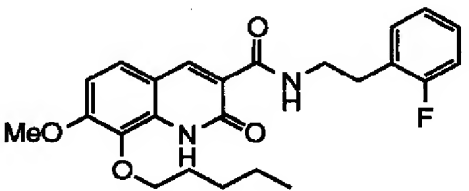
【0163】

【表13】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|--|
| 3-14  無色結晶 / 91-93 | CDCl ₃ ,300MHz 9.97 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.12 (br s, 1H) 8.86 (s, 1H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.35-7.23 (m, 5H) 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.14 (t, J=7.0 Hz, 2H) 3.97 (s, 3H) 3.74 (q, J=6.8 Hz, 2H) 2.95 (t, J=7.1 Hz, 2H) 1.81 (quintet, J=7.1 Hz, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H)br t, J=5.9 Hz, 1H) | KBr 1660 1613 1535 1375 1260 1133 | (fab+, NBA) 395 274 218 (fab-, NBA) 393 305 153 |
| 3-15  無色結晶 / 125-127 | CDCl ₃ ,300MHz 9.67 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.12 (br s, 1H) 8.85 (s, 1H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 7.00 (m, 2H) 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.14 (t, J=7.0 Hz, 2H) 3.97 (s, 3H) 3.71 (q, J=6.8 Hz, 2H) 2.92 (t, J=7.1 Hz, 2H) 1.80 (quintet, J=7.1 Hz, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H) | 2964 1661 1613 1532 1376 1259 1111 | (fab+, NBA) 413 274 218 (fab-, NBA) 411 305 153 |
| 3-16  無色結晶 / 135-136 | CDCl ₃ ,300MHz 9.73 (br t, J=5.9 Hz, 1H) 9.14 (br s, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.53 (d, J=6.2 Hz, 2H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.21 (d, J=5.9 Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.15 (t, J=6.9 Hz, 2H) 3.98 (s, 3H) 3.76 (q, J=6.7 Hz, 2H) 2.96 (t, J=7.3 Hz, 2H) 1.80 (quintet, J=7.5 Hz, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.00 (t, J=7.3 Hz, 3H) | KBr 1676 1626 1537 1499 1370 1284 1260 1113 | (fab+, NBA) 396 274 218 (fab-, NBA) 394 305 153 |

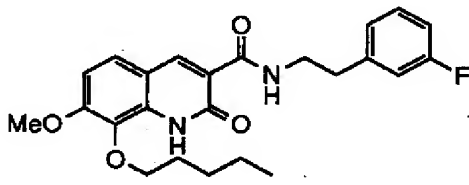
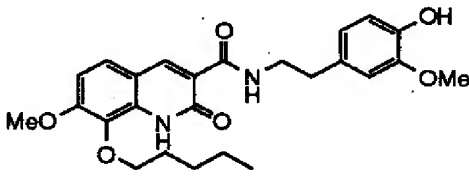
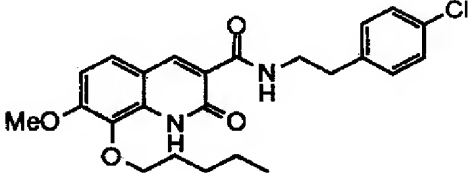
【0164】

【表14】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|--|---|
| <p>3-17</p>  <p>HCl</p> <p>無色結晶 / 218 (decomp)</p> | <p>DMSO-d₆, 300MHz</p> <p>(br s, 1H)</p> <p>9.79 (t, J=5.9 Hz, 1H)</p> <p>8.84 (d, J=6.6Hz, 2H, J=6.6Hz)</p> <p>8.72 (s, 1H)</p> <p>8.00 (d, J=6.6 Hz, 2H)</p> <p>7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H)</p> <p>7.13 (d, J=8.8 Hz, 1H)</p> <p>3.99 (t, J=6.9 Hz, 2H)</p> <p>3.93 (s, 3H)</p> <p>3.75 (q, J=6.5 Hz, 2H)</p> <p>3.19 (t, J=6.6 Hz, 2H)</p> <p>1.76 (quintet, J=7.3 Hz, 2H)</p> <p>1.41 (m, 2H)</p> <p>0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H)</p> | <p>KBr</p> <p>1676</p> <p>1626</p> <p>1537</p> <p>1499</p> <p>1370</p> <p>1284</p> <p>1260</p> <p>1113</p> | <p>(ESI+)</p> <p>396</p> <p>292</p> <p>274</p> <p>(ESI-)</p> <p>394</p> <p>338</p> <p>322</p> |
| <p>3-18</p>  <p>無色結晶 / 172-173</p> | <p>CDCl₃, 300MHz</p> <p>9.67 (br t, J=5.9 Hz, 1H)</p> <p>9.17 (br s, 1H)</p> <p>8.86 (s, 1H)</p> <p>7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H)</p> <p>7.24 (m, 2H)</p> <p>7.00 (m, 2H)</p> <p>6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H)</p> <p>4.23 (q, J=7.1 Hz, 2H)</p> <p>3.98 (s, 3H)</p> <p>3.70 (q, J=7.1 Hz, 2H)</p> <p>2.92 (t, J=7.1 Hz, 2H)</p> <p>1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H)</p> | <p>KBr</p> <p>1666</p> <p>1626</p> <p>1509</p> <p>1262</p> <p>1218</p> <p>1114</p> | <p>(ESI+)</p> <p>385</p> <p>264</p> <p>246</p> <p>(ESI-)</p> <p>383</p> <p>355</p> <p>341</p> |
| <p>3-19</p>  <p>無色結晶 / 115-116</p> | <p>CDCl₃, 300MHz</p> <p>9.65(bt, 1H)</p> <p>9.12(s, 1H)</p> <p>8.82(s, 1H)</p> <p>7.40(d, 1H, J = 8.8 Hz)</p> <p>6.9-7.3(m, 4H)</p> <p>6.90(d, 1H, J = 8.8 Hz)</p> <p>4.09(t, 2H, J = 6.6 Hz)</p> <p>3.93(s, 3H)</p> <p>3.67(q, 2H, J = 7.0 Hz)</p> <p>2.96(t, 2H, J = 7.0 Hz)</p> <p>1.7-1.9(m, 2H)</p> <p>1.3-1.5(m, 4H)</p> <p>0.91(t, 3H, J = 7.0 Hz)</p> | <p>KBr</p> <p>3235</p> <p>2951</p> <p>1663</p> <p>1611</p> <p>1530</p> <p>1483</p> <p>1286</p> | <p>FAB+</p> <p>427(M+H+)</p> <p>(100)</p> |

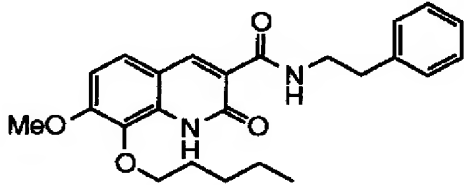
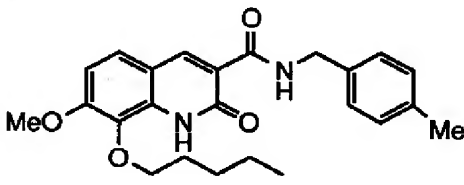
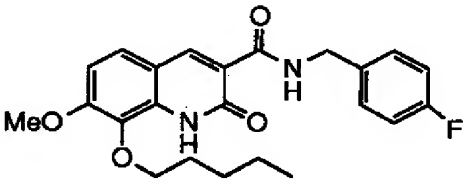
【0165】

【表15】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|--|----------------------------|
| 3-20  無色結晶 / 115-116 | 9.69(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 9.0 Hz) 7.2-7.4(m, 1H) 6.93(d, 1H, J = 9.0 Hz) 6.8-7.1(m, 3H) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.72(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.95(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 3134 2958 1670 1626 1535 1482 1286 | FAB+ 427(M+H+) (100) |
| 3-21  無色結晶 / 120-121 | CDCl ₃ , 300MHz 9.71(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.67(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.89(d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.7-6.9(m, 3H) 5.61(s, 1H) 4.15(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.99(s, 3H) 3.90(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.4 Hz) 2.89(t, 2H, J = 7.4 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.96(t, 3H, J = 7.1 Hz) | 3310 2952 1672 1625 1598 1529 1516 1260 | FAB+ 455(M+H+) (100) |
| 3-22  無色結晶 / 139-140 | CDCl ₃ , 300MHz 9.70(bt, 1H) 9.16(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.27(d, 2H, J = 8.4 Hz) 7.20(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.93(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.87(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.0 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.0 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.0 Hz) | KBr 3286 2960 1661 1613 1530 1496 1261 | FAB+ 443(M+H+) (100) |

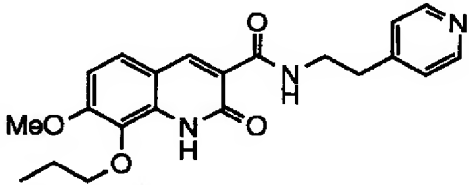
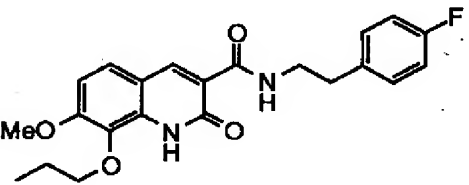
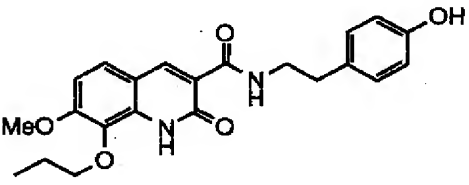
【0166】

【表16】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|----------------------------|
| 3-23  無色結晶 / 127-128 | CDCl ₃ , 300MHz 9.67(bt, 1H) 9.12(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.45(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.4(m, 5H) 6.93(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.13(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.97(s, 3H) 3.74(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.95(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.2 Hz) | KBr 3249 3139 2951 1661 1610 1284 1261 1116 | FAB+ 409(M+H+) (100) |
| 3-24  無色結晶 / 133-134 | CDCl ₃ , 300MHz 9.99(bt, 1H) 9.21(s, 1H) 8.91(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.28(d, 2H, J = 7.9 Hz) 7.15(d, 2H, J = 7.9 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.66(d, 2H, J = 5.7 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 2.34(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 3263 3417 1663 1618 1596 1587 1265 1262 1110 | FAB+ 408(M+H+) (100) |
| 3-25  無色結晶 / 132-133 | CDCl ₃ , 300MHz 10.01(bt, 1H) 9.13(s, 1H) 8.99(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.3-7.4(m, 2H) 7.01(t, 2H, J = 8.7 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.9 Hz) 4.64(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.14(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.98(s, 3H) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 3242 1664 1619 1537 1510 1263 | FAB+ 413(M+H+) (100) |

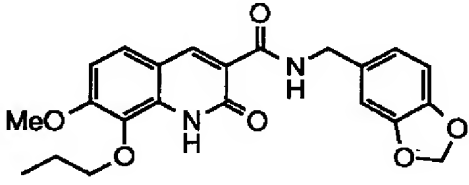
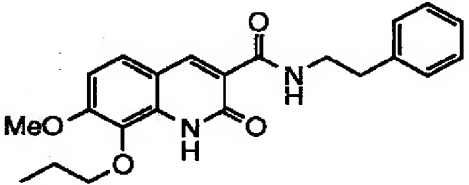
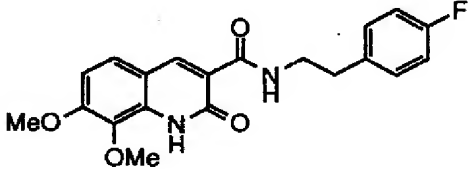
【0167】

【表17】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|--|---|-----------------------------|
| 3-26  無色結晶 / 146-149 | DMSO-d ₆ ,300MHz 11.42(brs,1H) 9.76(t,1H,J=5.4Hz) 8.75(s,1H) 8.47(d,2H,J=6.0Hz) 7.68(d,1H,J=9.3Hz) 7.30(d,2H,J=5.7Hz) 7.13(d,1H,J=9.0Hz) 3.95(m,5H) 3.64(q,2H,J=6.3Hz) 2.88(t,2H,6.9Hz) 1.78(m,2H) 0.94(t,3H,J=7.2Hz) | KBr 1671 1627 1537 1374 1265 | (FAB+) 382(M+H+) (80) |
| 3-27  無色結晶 / 153-157 | DMSO-d ₆ ,300MHz 11.42(brs1H) 9.75(t,1H,J=6.0Hz) 8.75(s,1H) 7.68(d,1H,J=8.7Hz) 7.31(m,2H) 7.12(m,3H) 3.95(m,5H) 3.58(q,2H,J=6.3Hz) 2.84(t,2H,J=6.9Hz) 1.78(m,2H) 0.94(t,3H,J=7.2Hz) | KBr 2961 1666 1624 1536 1219 | (FAB+) 399(M+H+) (90) |
| 3-28  無色結晶 / 204-206 | DMSO-d ₆ ,300MHz 11.40(brs,1H) 9.73(t,1H,5.4Hz) 9.16(s,1H) 8.74(s,1H) 7.68(d,1H,J=9.3Hz) 7.12(d,1H,J=9.3Hz) 7.06(d,2H,J=8.4Hz) 6.68(d,2H,J=8.4Hz) 3.95(m,5H) 3.52(q,2H,J=6.0Hz) 2.72(t,2H,J=6.9Hz) 1.78(m,2H) 0.94(t,3H,J=7.2Hz) | KBr 3236 1668 1611 1538 1261 | (FAB+) 397(M+H+) (70) |

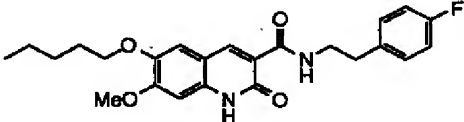
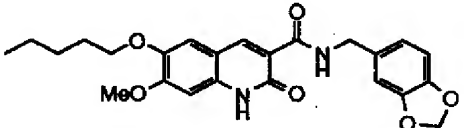
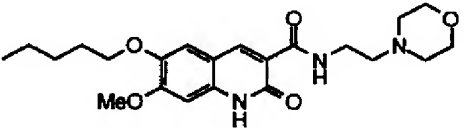
【0168】

【表18】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|---------------------------------------|
| 3-29  無色結晶 / 140-143 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.41(brs, 1H) 10.04(t, 1H, J=5.7Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J=8.7Hz) 7.14(d, 1H, J=8.7Hz) 6.86(m, 3H) 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J=5.7Hz) 3.96(m, 5H) 1.78(m, 2H) 0.94(t, 3H, J=7.5Hz) | KBr 2967 1664 1618 1535 1259 | (FAB+) 411(M+H+) (80) |
| 3-30  無色結晶 / 136-138 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.41(brs, 1H) 9.77(t, 1H, J=6.0Hz) 8.75(s, 1H) 7.68(d, 1H, J=8.7Hz) 7.26(m, 5H) 7.13(d, 1H, J=8.7Hz) 3.95(m, 5H) 3.59(q, 2H, J=5.7Hz) 2.85(t, 2H, J=7.2Hz) 1.78(m, 2H) 0.94(t, 3H, J=7.5Hz) | KBr 1666 1625 1537 1261 1113 | (FAB+) 381(M+H+) (100) |
| 3-31  無色結晶 / 205-206 | CDCl ₃ , 300MHz 9.65(bt, 1H) 9.26(s, 1H) 8.86(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 7.00(t, 2H, J = 8.4 Hz) 6.94(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.2 Hz) | KBr 3650 3250 1664 1509 1221 | FAB+ 371(M+H+) (100) 232(90) |

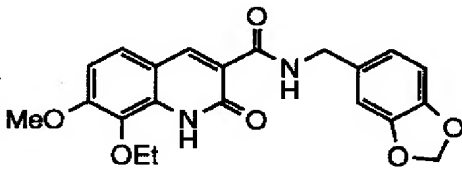
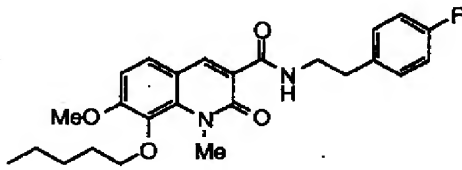
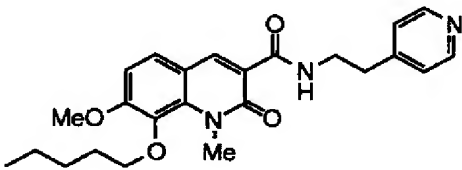
【0169】

【表19】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|--|---|----------------------------|
| 3-32  無色結晶 / 257-258 | DMSO-d ₆ , 300MHz 12.24(s, 1H) 9.89(bt, 1H) 7.45(s, 1H) 7.2-7.4(m, 2H) 7.11(t, 2H, J = 8.9 Hz) 6.90(s, 1H) 3.99(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.86(s, 3H) 3.55(q, 2H, J = 7.3 Hz) 2.83(t, 2H, J = 7.3 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.90(t, 3H, J = 7.0 Hz) | KBr 3448 1670 1560 1508 1266 | FAB+ 427(M+H+) (100) |
| 3-33  無色結晶 / 252-253 | CDCl ₃ , 300MHz 10.75(s, 1H) 10.00(bt, 1H) 8.88(s, 1H) 7.08(s, 1H) 6.7-6.9(m, 3H) 6.64(s, 1H) 5.93(s, 2H) 4.61(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.05(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.98(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz) | 3448 1671 1509 1266 | FAB+ 439(M+H+) (100) |
| 3-34  無色結晶 / 188-189 | DMSO-d ₆ , 300MHz 12.21(s, 1H) 9.98(bt, 1H) 8.71(s, 1H) 7.45(s, 1H) 6.90(s, 1H) 3.98(t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.86(s, 3H) 3.5-3.7(m, 4H) 3.4-3.5(m, 2H) 2.6-2.7(m, 2H) 2.5-2.6(m, 4H) 1.6-1.9(m, 2H) 1.2-1.5(m, 4H) 0.93(t, 3H, J = 7.0 Hz) | KBr 3448 1676 1244 | FAB+ 418(M+H+) (100) |

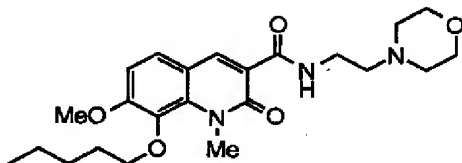
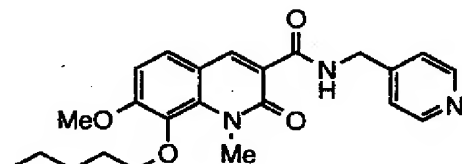
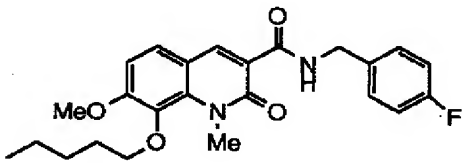
【0170】

【表20】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|---------------------------------------|
| 3-35  無色結晶 / 158-160 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.54(brs, 1H) 10.05(t, 1H, J=5.9Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J=8.8Hz) 7.14(d, 1H, J=8.8Hz) 6.87(m, 3H) 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J=5.9Hz) 4.07(q, 2H, J=7.0Hz) 3.93(s, 3H) 1.32(t, 3H, J=7.0Hz) | KBr 3168 1673 1619 1536 1257 1106 | (FAB+) 397(M+H+) (80) |
| 3-36  無色結晶 / 136-137 | CDCl ₃ , 300MHz 9.90(bt, 1H) 8.74(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 6.9-7.1(m, 2H) 6.97(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.11(s, 3H) 4.09(s, 3H) 3.86(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.69(q, 2H, J = 7.3 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.3 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz) | 3231 2953 1673 1612 1535 1530 1270 1219 | FAB+ 441(M+H+) (100) 302(90) |
| 3-37  無色結晶 / 127-128 | CDCl ₃ , 300MHz 9.97(bt, 1H) 8.74(s, 1H) 8.52(d, 2H, J = 5.9 Hz) 7.48(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.21(d, 2H, J = 5.9 Hz) 6.99(d, 1H, J = 8.8 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.87(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.75(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.96(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 3448 2955 1672 1611 1579 1334 1452 1270 | FAB+ 424(M+H+) (100) |

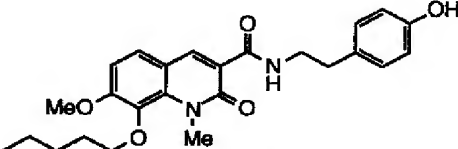
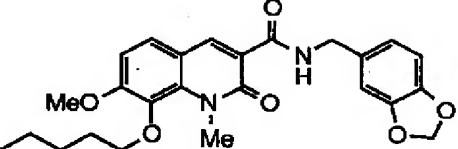
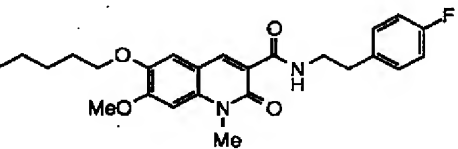
【0171】

【表21】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|----------------------------|
| 3-38  無色結晶 / 102-103 | CDCl ₃ , 300MHz 9.96(bt, 1H) 8.74(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.97(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.02(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.85(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.7-3.8(m, 4H) 3.61(q, 2H, J = 6.6 Hz) 2.62(t, 2H, J = 6.6 Hz) 2.5-2.6(m, 4H) 1.8-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.2 Hz) | KBr 3448 2948 1672 1612 1581 1560 1535 1452 1269 | FAB+ 432(M+H+) (100) |
| 3-39  無色結晶 / 146-147 | CDCl ₃ , 300MHz 10.38(bt, 1H) 8.78(s, 1H) 8.55(d, 2H, J = 6.8 Hz) 7.49(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.28(d, 2H, J = 6.8) 7.00(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.69(t, 2H, J = 6.0 Hz) 4.08(s, 3H) 3.99(s, 3H) 3.89(t, 2H, J = 6.8 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 3264 2957 1668 1609 1579 1526 1286 | FAB+ 410(M+H+) (100) |
| 3-40  無色結晶 / 132-133 | CDCl ₃ , 300MHz 10.22(bt, 1H) 8.78(s, 1H) 7.48(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.3-7.4(m, 2H) 7.02(d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.9-7.0(m, 3H) 4.64(d, 2H, J = 5.8 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.87(t, 2H, J = 6.9 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 3448 1688 1610 1579 1560 1528 1288 | FAB+ 427(M+H+) (100) |

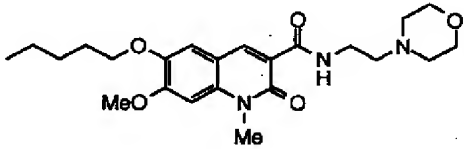
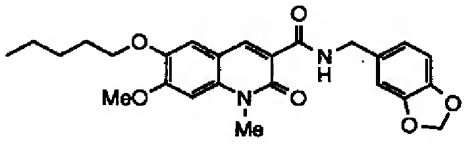
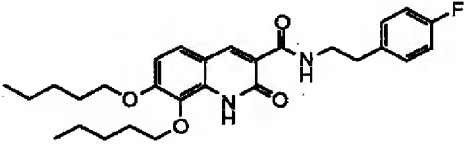
【0172】

【表22】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|--|
| 3-41  無色結晶 / 180-181 | CDCl ₃ , 300MHz 10.01(bt, 1H) 8.75(s, 1H) 7.46(d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.08(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.73(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.79(d, 2H, J = 8.4 Hz) 6.90(bs, 1H) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.86(t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.68(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.86(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.1 Hz) | KBr 3246 2939 1672 1606 1536 1514 1500 1270 | FAB+ 439(M+H+) (100) |
| 3-42  無色結晶 / 107-108 | CDCl ₃ , 300MHz 10.15(bt, 1H) 8.77(s, 1H) 7.47(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.98(d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.87(d, 1H, J = 1.5 Hz) 6.84(dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz) 6.75(d, 1H, J = 7.7 Hz) 5.92(s, 2H) 4.57(d, 2H, J = 5.5 Hz) 4.00(s, 3H) 3.98(s, 3H) 3.87(t, 2H, J = 7.0 Hz) 1.7-1.9(m, 2H) 1.3-1.5(m, 4H) 0.94(t, 3H, J = 7.0 Hz) | KBr 2930 1268 800 | FAB+ 453(M+H+) (100) 302(100) |
| 3-43  無色結晶 / 147-148 | CDCl ₃ , 300MHz 10.00(bt, 1H) 8.77(s, 1H) 7.2-7.3(m, 2H) 7.10(s, 1H) 6.99(t, 2H, J = 8.6 Hz) 6.77(s, 1H) 4.07(t, 2H, J = 7.0 Hz) 4.02(s, 3H) 3.77(s, 3H) 3.70(q, 2H, J = 7.7 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.7 Hz) 1.7-2.0(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 2935 1672 1510 1426 1260 | FAB+ 442(M+H+) (100) 302(100) |

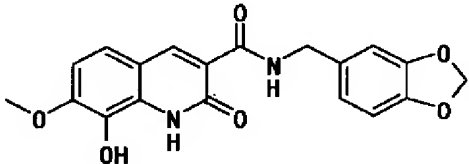
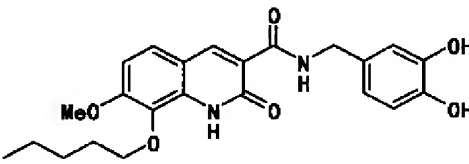
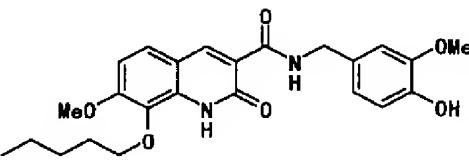
【0173】

【表23】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|--|---|--|
| 3-44  無色結晶 / 174-175 | CDCl ₃ ,300MHz 10.06(bt, 1H) 8.77(s, 1H) 7.10(s, 1H) 6.77(s, 1H) 4.07(t, 2H, J = 7.0 Hz) 4.03(s, 3H) 3.78(s, 3H) 3.6-3.7(m, 4H) 3.62(q, 2H, J = 6.6 Hz) 2.63(t, 2H, J = 6.6 Hz) 2.5-2.6(m, 4H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.0 Hz) | KBr 2934 1672 1609 1543 1430 1397 1260 1171 1120 | FAB+ 432(M+H+) (100) 302(100) |
| 3-45  無色結晶 / 176-177 | CDCl ₃ ,300MHz 10.24(t, 1H, J = 5.9Hz) 8.81(s, 1H) 7.11(s, 1H) 6.88(s, 1H) 6.84(d, 1H, J = 8.1 Hz) 6.78(s, 1H) 6.75(d, 1H, J = 8.1 Hz) 5.92(s, 2H) 4.58(d, 2H, J = 5.9 Hz) 4.07(t, 2H, J = 7.0 Hz) 4.02(s, 3H) 3.76(s, 3H) 1.8-2.0(m, 2H) 1.3-1.6(m, 4H) 0.95(t, 3H, J = 7.0 Hz) | KBr 3448 1671 1542 1251 | FAB+ 453(M+H+) (100) 302(100) |
| 3-46  無色結晶 / 106-107 | CDCl ₃ ,300MHz 9.67(bt, 1H) 9.15(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.42(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.2-7.3(m, 2H) 7.00(t, 2H, J = 8.4 Hz) 6.91(d, 1H, J = 8.7 Hz) 4.15(t, 2H, J = 7.2 Hz) 4.12(t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.70(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.92(t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9(m, 4H) 1.3-1.6(m, 8H) 0.95(t, 3H, J = 7.2 Hz) 0.95(t, 3H, J = 7.2 Hz) | KBr 3286 1654 1520 1500 | FAB+ 483(M+H+) (100) 344(50) |

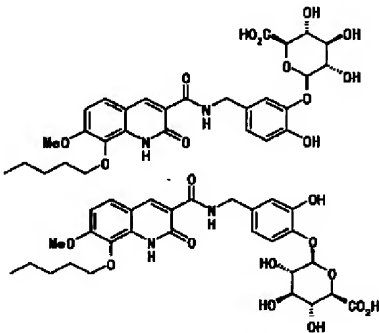
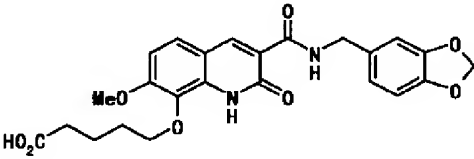
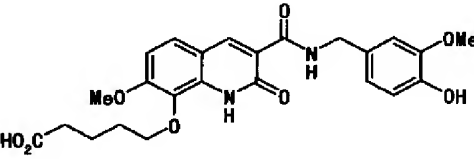
【0174】

【表24】

| 実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR m ⁻¹ | MS |
|---|---|---|---------------------------------|
| 3-47  無色結晶 / 241~242 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.22 (bs, 1H) 10.10 (t, 1H, J = 5.8 Hz) 9.66 (s, 1H) 8.76 (s, 1H) 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz) 6.91 (s, 1H) 6.87 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.99 (s, 2H) 4.45 (d, 2H, J = 5.8 Hz) 3.91 (s, 3H) | KBr 3161 1655 1268 1113 1039 934 802 521 | LCQ(+) 369 [M+H] (100) |
| 3-48  無色結晶 / 124~125 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.42 (s, 1H) 9.96 (t, 1H, J = 5.7 Hz) 8.86 (s, 1H) 8.79 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 7.67 (d, 1H, J = 9.0 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 9.0 Hz) 6.73 (d, 1H, J = 3.6 Hz) 6.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz) 6.59 (dd, 1H, J = 8.1, 3.6 Hz) 4.38 (d, 2H, J = 5.7 Hz) 3.99 (t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93 (s, 3H) 1.7-1.8 (m, 2H) 1.3-1.4 (m, 4H) 0.89 (t, 3H, J = 7.2 Hz) | KBr 3246 1672 1626 1536 1260 1109 | FAB+ 427 [M+H] (100) |
| 3-49  無色結晶 / 145~146 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.0 (bs, 1H) 10.2 (bs, 1H) 10.17 (bt, 1H) 8.76 (s, 1H) 7.66 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.93 (s, 1H) 6.74 (s, 2H) 4.45 (d, 2H, J = 5.5 Hz) 3.98 (t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.91 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz) | KBr 3350 3193 2954 1920 1668 1627 1528 1464 | LCQ(-) 439 [M-H] (100) |

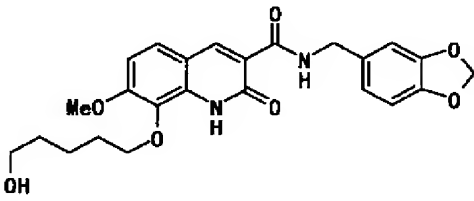
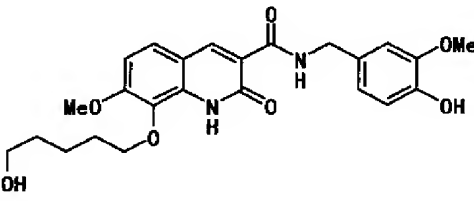
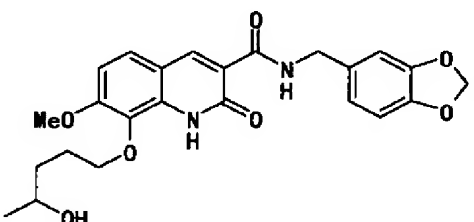
【0175】

【表25】

| 実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR m ⁻¹ | MS |
|---|--|---|---------------------------------|
| 3-50  無色結晶 / | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.45, 11.39 (s, 1H) 9.9-10.1 (t, 1H) 8.79, 8.79 (s, 1H) 6.6-6.8 (bs, 1H) 7.64 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.13 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.7-7.1 (m, 3H) 5.63, 5.57 (bs, 1H) 5.22 (bs, 1H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.44 (bd, 2H) 3.98 (t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93 (s, 3H) 3.82 (d, 1H, J = 9.5 Hz) 3.3-3.5 (m, 4H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.89 (t, 3H, 7.2 Hz) | KBr 3396 1666 | FAB+ 603 [M+H] (100) |
| 3-51  無色結晶 / 209~210 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.8 (bs, 1H) 11.5 (bs, 1H) 10.04 (bt, 1H) 8.79 (s, 1H) 7.70 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91 (s, 1H) 6.86 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.98 (s, 2H) 4.46 (d, 2H, J = 5.9 Hz) 3.99 (t, 2H, J = 6.5 Hz) 3.93 (s, 3H) 2.27 (t, 2H, J = 7.2 Hz) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.6-1.7 (m, 2H) | KBr 3300 1730 | LCQ(+) 469 [M+H] (100) |
| 3-52  無色結晶 / 189~190 | DMSO-d ₆ , 300MHz 12.00 (bs, 1H) 11.50 (bs, 1H) 10.00 (t, 1H, J = 5.7 Hz) 8.88 (bs, 1H) 8.80 (s, 1H) 7.70 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.93 (s, 1H) 6.74 (s, 2H) 4.45 (d, 2H, J = 5.7 Hz) 3.98 (t, 2H, J = 6.6 Hz) 3.96 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 2.2-2.4 (m, 2H) 1.7-1.8 (m, 2H) 1.6-1.7 (m, 2H) | KBr 3449 1707 1686 1626 1545 1499 1263 | LCQ(+) 471 [M+H] (100) |

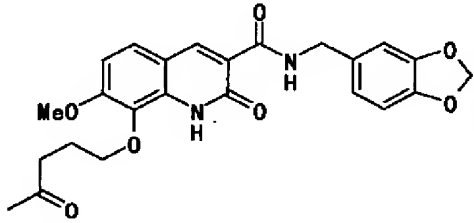
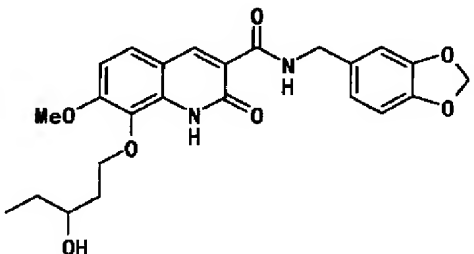
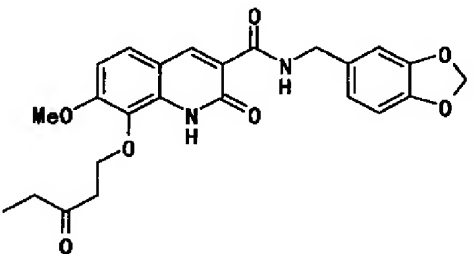
【0176】

【表26】

| 実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR m ⁻¹ | MS |
|---|---|---|--|
| 3-53  無色結晶 / 96~97 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.45 (s, 1H) 10.04 (t, 1H, J = 5.9 Hz) 8.79 (s, 1H) 7.70 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91 (s, 1H) 6.87 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.99 (s, 2H) 4.47 (d, 2H, J = 5.9 Hz) 4.36 (t, 2H, J = 5.1 Hz) 3.98 (t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93 (s, 3H) 3.3-3.4 (m, 2H) 1.7-1.8 (m, 2H) 1.4-1.5 (m, 4H) | KBr 3300 2900 1550 | LCQ(+) 455 [M+H] (100) |
| 3-54  無色不定形個体 / | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.46 (s, 1H) 10.00 (t, 1H, J = 5.7 Hz) 8.88 (s, 1H) 8.80 (s, 1H) 7.70 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.93 (s, 1H) 6.73 (s, 2H) 4.45 (d, 1H, J = 5.7 Hz) 4.36 (t, 1H, J = 5.3 Hz) 3.98 (t, 2H, J = 6.8 Hz) 3.93 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.3-3.5 (m, 2H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.4-1.6 (m, 4H) | KBr 3392 1554 1260 1110 1038 801 | LCQ(+) 457 [M+H] (100) |
| 3-55  無色結晶 / 128~129 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.47 (s, 1H), 10.04 (t, 1H, J = 6.0 Hz) 8.79 (s, 1H) 7.70 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91 (d, 1H, J = 1.4 Hz) 6.87 (d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82 (dd, 1H, J = 7.9, 1.4 Hz), 5.99 (s, 2H) 4.47 (d, 2H, J = 6.0 Hz) 4.43 (d, 1H, J = 4.7 Hz) 3.99 (t, 2H, J = 6.9 Hz) 3.93 (s, 3H) 3.6-3.7 (m, 1H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.4-1.5 (m, 2H) 1.07 (d, 3H, J = 6.2 Hz) | KBr 3397 2965 1672 1623 1544 1501 1260 | LCQ(+) 455 [M+H] (100) |

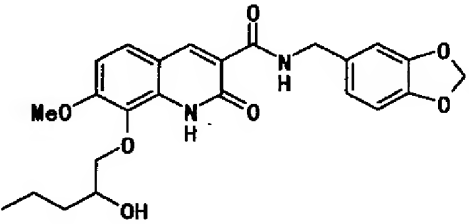
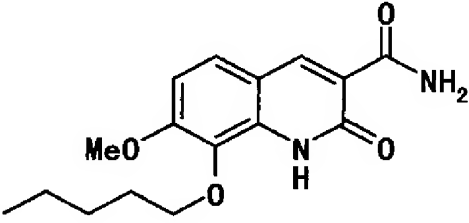
【0177】

【表27】

| 実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR m ⁻¹ | MS |
|---|---|---|---------------------------------|
| 3-56  無色結晶 / 153~154 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.53(s, 1H) 10.04(t, 1H, J = 5.9 Hz) 8.79(s, 1H) 7.70(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.14(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.91(s, 1H) 6.87(d, 1H, J = 7.9 Hz) 6.82(d, 1H, J = 7.9 Hz) 5.99(s, 2H) 4.47(d, 2H, J = 5.9 Hz) 3.96(t, 2H, J = 6.5 Hz) 3.92(s, 3H) 2.64(t, 2H, J = 7.2Hz) 2.13(s, 3H) 1.9-2.0(m, 2H) | KBr 3290 2895 1707 1672 1621 1538 1440 1371 | LCQ(+) 453 [M+H] (100) |
| 3-57  無色結晶 / 118~119 | DMSO-d ₆ , 400MHz 11.55(s, 1H) 10.02(bt, 1H) 8.78(s, 1H) 7.69(d, 1H, J = 8.9 Hz) 7.15(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.90(s, 1H) 6.87(d, 1H, J = 8.0 Hz) 6.82(d, 1H, J = 8.0 Hz) 5.98(s, 2H) 4.82(bs, 1H) 4.46(d, 2H, J = 5.8Hz) 4.0-4.2(2H), 3.93(s, 3H), 3.58(bs, 1H) 1.8-2.0(m, 1H) 1.6-1.8(m, 1H) 1.4-1.5(m, 2H) 0.88(t, 3H, J = 7.4 Hz) | KBr 3438 1626 1110 1802 | LCQ(+) 455 [M+H] (100) |
| 3-58  無色結晶 / 148~149 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.31(s, 1H) 10.01(bt, 1H) 8.81(s, 1H) 7.74(d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.15(d, 1H, J = 8.9 Hz) 6.92(d, 1H, J = 0.9 Hz) 6.85(d, 1H, J = 7.8 Hz) 6.82(dd, 1H, J = 7.8, 0.9 Hz) 5.99(s, 2H) 4.46(d, 2H, J = 5.7 Hz) 4.15(t, 2H, J = 6.0 Hz) 3.93(s, 3H) 3.01(t, 2H, J = 5.4Hz) 2.55(q, 2H, 6.9 Hz) 0.97(t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 3448 1676 1534 1259 1120 805 | LCQ(+) 453 [M+H] (100) |

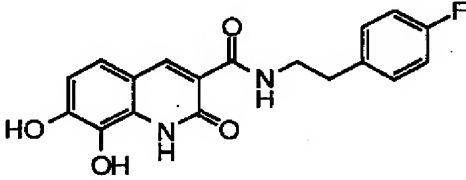
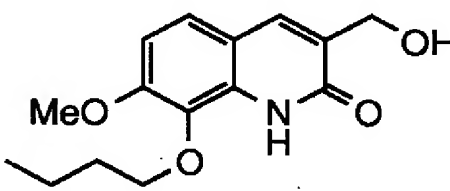
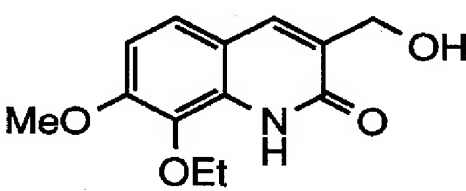
【0178】

【表28】

| 実施例化合物／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR m ⁻¹ | MS |
|--|--|---|----------------------------------|
| 3-59  無色結晶 / 185~186 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.47 (s, 1H) 10.00 (t, 1H, J = 6.0 Hz) 8.81 (s, 1H) 7.73 (d, 1H, J = 8.7 Hz) 7.15 (d, 1H, J = 8.7 Hz) 6.90 (s, 1H) 6.87 (d, 1H, J = 7.8 Hz) 6.81 (d, 1H, J = 7.8 Hz) 5.99 (s, 2H) 5.65 (bd, 1H) 4.46 (d, 2H, J = 6.0 Hz) 4.07 (dd, 1H, J = 9.9, 2.1 Hz), 3.94 (s, 3H) 3.80 (bs, 1H) 3.6-3.7 (m, 1H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.89 (t, 3H, J = 6.6 Hz) | KBr 3404 1666 1545 1264 | LCQ (+) 455 [M+H] (100) |
| 3-60  無色結晶 / 198~199 | CDCl ₃ , 300MHz 9.36 (bs, 1H) 9.23 (s, 1H) 8.88 (s, 1H) 7.45 (d, 1H, 9.0 Hz) 6.94 (d, 1H, 9.0 Hz) 5.86 (bs, 1H) 4.14 (t, 2H, J = 7.2 Hz) 3.98 (s, 3H) 1.7-1.9 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 4H) 0.95 (t, 3H, J = 6.9 Hz) | KBr 3329 3163 2956 1687 1500 1370 1300 | FAB+ 305 [M+H] (100) |

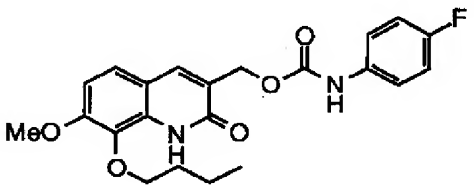
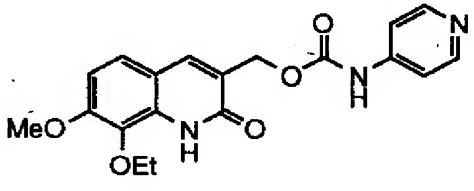
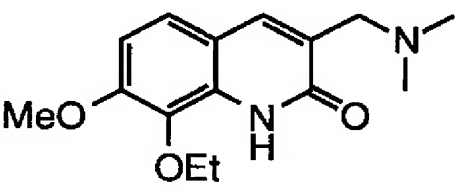
【0179】

【表29】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|--|--|---|--|
| 4-1  淡黄色結晶 / 272-273 | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.06(s, 1H) 10.30(s, 1H) 9.80(bt, 1H) 9.25(s, 1H) 8.65(s, 1H) 7.29(d, 1H, J = 8.6 Hz) 7.2-7.4(m, 2H) 7.1-7.2(m, 2H) 6.83(d, 1H, J = 8.6 Hz) 3.55(q, 2H, J = 7.2 Hz) 2.83(t, 2H, J = 7.2 Hz) | KBr 3236 1668 1510 1357 1220 | FAB+ 343[M-H+] (100) |
| 5-1  無色結晶 / 99-100 | CDCl ₃ , 300MHz 9.10 (br s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H) 4.65 (s, 2H) 4.13 (t, J=6.6 Hz, 2H) 3.95 (s, 3H) 1.80 (m, 2H) 1.50 (m, 2H) 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H) | KBr 3176 1651 1610 1509 1281 1111 1063 | (fab+, NBA) 278 260 (fab-, NBA) 276 199 |
| 5-2  無色結晶 / 154-157 | CDCl ₃ , 300MHz 9.18(brs, 1H) 7.65(s, 1H) 7.26(d, 1H, J=8.4Hz) 6.87(d, 1H, J=8.7Hz) 4.65(s, 2H) 4.22(q, 2H, 6.9Hz) 3.95(s, 3H) 3.36(brs, 1H) 1.42(t, 3H, J=6.9Hz) | KBr 3434 1644 1510 1379 1283 | |

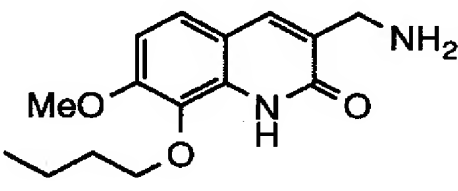
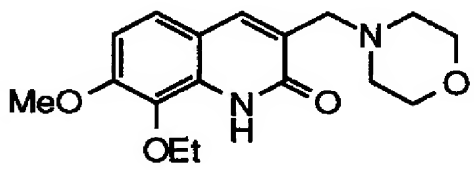
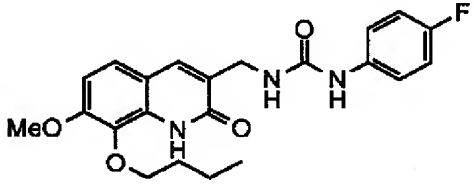
【0180】

【表30】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|--|---|---|
| 6-1  無色結晶 / 164-165 | CDCl ₃ , 300MHz 9.05 (br s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.33 (dd, J=4.6, 8.9 Hz, 2H) 7.26 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.99 (t, J=8.8 Hz, 2H) 6.86 (br s, 1H) 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H) 5.21 (s, 2H) 4.11 (t, J=6.8 Hz, 2H) 3.94 (s, 3H) 1.79 (m, 2H) 1.50 (m, 2H) 0.99 (t, J=7.7 Hz, 3H) | KBr 3305 1706 1656 1611 1537 1509 1262 1219 1112 1077 | (fab+, NBA) 415 260 (fab-, NBA) 413 276 199 |
| 6-2  無色結晶 / 205(dec.) | DMSO-d ₆ , 300MHz 11.08 (brs, 1H) 10.27 (s, 1H) 8.39 (d, 2H, J=6.2 Hz) 7.94 (s, 1H) 7.44 (m, 3H) 7.02 (d, 1H, J=8.8 Hz) 5.06 (s, 2H) 4.05 (q, 2H, J=7.0 Hz) 3.89 (s, 3H) 1.31 (t, 3H, J=7.0 Hz) | KBr 2978 1745 1659 1609 1508 1251 1209 | (FAB+) 370 (M+H+) (50) |
| 7-1  無色結晶 / 134-136 | CDCl ₃ , 300MHz 9.03 (brs, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.26 (d, 1H, J=8.8 Hz) 6.84 (d, 1H, J=8.8 Hz) 4.20 (q, 2H, J=7.0 Hz) 3.94 (s, 3H) 3.47 (s, 2H) 2.35 (s, 6H) 1.41 (t, 3H, J=7.0 Hz) | KBr 2773 1644 1605 1285 1109 | FAB+ 277 (M+H+) (100) |

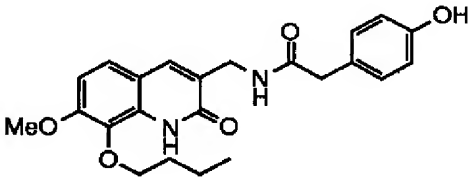
【 0 1 8 1 】

【 表 3 1 】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|--|---|---|--|
| 7-2  無色結晶 / | CDCl ₃ , 300MHz 9.00 (brs, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.24 (d, J=8.7Hz) 6.83 (d, J=8.7 Hz, 1H) 4.12 (t, J=6.9 Hz, 2H) 3.93 (s, 3H) 3.82 (s, 2H) 1.80 (m, 2H) 1.80 (brs, 2H) 1.50 (m, 2H) 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H) | | (fab+, NBA) 278 260 (fab-, NBA) 276 199 |
| 7-3  無色結晶 / 166-169 | CDCl ₃ , 300MHz 9.03(brs, 1H) 7.78(brs, 1H) 7.27(d, 1H, J=8.8Hz) 6.85(d, 1H, J=8.8Hz) 4.20(q, 2H, J=7.0Hz) 3.94(s, 3H) 3.78(t, 4H, 4.8Hz) 3.56(brs, 2H) 1.41(t, 3H, J=7.0Hz) | KBr 2968 1656 1611 1280 1115 | FAB+ 319(M+H+) (100) |
| 8-1  無色結晶 / 207-209 | DMSO-d ₆ , 300MHz 8.75 (br s, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.43-7.38 (m, 3H) 7.05 (t, J=8.9 Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.9 Hz, 1H) 6.54 (br t, J=5.8 Hz, 1H) 4.04 (d, J=5.8 Hz, 2H) 3.98 (t, J=6.8 Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 1.75 (m, 2H) 1.41 (m, 2H) 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H) | KBr 3313 1659 1611 1577 1508 1281 1216 1113 | |

【0182】

【表32】

| 実施例番号／構造式／性状／融点 (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS |
|---|---|---|----|
| 8-2  無色結晶 / 199-200 | DMSO-d ₆ , 300MHz 10.72 (br s, 1H) 9.24 (br s, 1H) 8.27 (t, J=5.9 Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H) 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.71 (d, J=8.4 Hz, 2H) 4.07 (d, J=5.5 Hz, 2H) 3.97 (t, J=6.6 Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.38 (s, 2H) 1.74 (m, 2H) 1.41 (m, 2H) 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H) | KBr 3387 1648 1609 1509 1278 1260 1108 | |

【0183】薬理実験

[1] Binding assay (in vitro)

標本としてCHO細胞に発現させたヒト中枢型カンナビノイドレセプター (human CB1-CHO、以下hCB1) 及びヒト末梢型カンナビノイドレセプター (human CB2-CHO、以下hCB2) の膜分画を用いた。丸底24穴プレートに標本 (hCB1: 20 µg/mL、hCB2: 5 µg/mL、)、標識リガンド ([³H] Win55212-2、2 nM) 及び非標識 Win55212-2 又は被検物質を加え、30°Cで90分インキュベーションした。Assay bufferは、0.2% BSAを含む50 mM Tris-HBSSを用いた。インキュベーション終了後、フィルター (Packard, Unifilter 24 GF/B) でろ過し、乾燥させた後scintillation solution (Packard, Microsint-20) を加え、サンプルの放射能を測定した (Packard, Top count A9912 V)。非特異的結合は過剰量の Win55212-2 (10 µM) を加えることにより得、標識リガンドのみを加えて得た全結合から非特異的結合を差し引くことにより、特異的結合を算出した。被検物質はDMSOに溶解し、DMSOの最終濃度が0.1%になるようにした。結合した被検物質の、特異的結合に占める割合から IC₅₀ 値を求め、これと [³H] Win55212-2 の K_d 値から被検物質の K_i 値を算出した。また、被検物質の末梢型レセプターへの選択性を示す指標として、中枢型レセプターに対する K_i 値 / 末梢型レセプターに対する K_i 値 (C/S) を求めた。結果を表33から36に示す。

【0184】

【表33】

| 実施例 | K _i 値 (nM) | | |
|-----|-----------------------|--------------|--------|
| | 中枢型レセプター (C) | 末梢型レセプター (S) | C/S |
| 1-2 | 3671 | 0.014 | 262202 |
| 1-4 | 1627 | 4.49 | 362 |
| 2-1 | 4330 | 8.90 | 487 |
| 2-2 | 3247 | 00.77 | 42172 |
| 2-4 | 905 | 0.032 | 28273 |
| 2-5 | 434 | 0.20 | 2170 |
| 2-6 | 770 | 0.13 | 5923 |
| 2-7 | 381 | 0.42 | 908 |
| 3-1 | 49 | 0.13 ± 0.05 | 372 |
| 3-5 | 3436 | 0.087 | 39497 |
| 3-6 | 609 | 0.020 | 30472 |
| 3-7 | 72 | 0.48 | 150 |
| 3-8 | 81 | 0.019 | 4275 |

【0185】

【表34】

| 実施例 | Ki 値 (nM) | | |
|------|-----------------|-----------------|-------|
| | 中枢型レセプター (C) | 末梢型レセプター (S) | C/S |
| 3-14 | 131 | 0.33 | 396 |
| 3-15 | 249 | 0.016 | 15580 |
| 3-16 | 208 | 0.010 | 20805 |
| 3-17 | 199 | 0.23 | 867 |
| 3-18 | 1751 | 7.10 | 247 |
| 3-19 | 49 | 0.18 | 272 |
| 3-20 | 78 | 0.41 | 191 |
| 3-21 | 162 | 0.97 | 167 |
| 3-22 | 135 | 0.20 | 675 |
| 3-23 | 39 | 0.20 | 194 |
| 3-25 | 444 | 1.29 | 344 |
| 3-26 | 648 | 0.23 | 2817 |
| 3-27 | 336 | 0.021 | 15990 |

【 0186】

【表35】

| 実施例 | Ki 値 (nM) | | |
|------|-----------------|-----------------|-------|
| | 中枢型レセプター (C) | 末梢型レセプター (S) | C/S |
| 3-30 | 168 | 0.090 | 1862 |
| 3-31 | 159 | 0.16 | 995 |
| 3-32 | 2398 | 0.036 | 66604 |
| 3-33 | 273 | 1.06 | 258 |
| 3-34 | 172 | 0.011 | 15672 |
| 3-35 | 409 | 0.053 | 7713 |
| 3-36 | 183 | 0.021 | 8695 |
| 3-37 | 78 | 0.75 | 104 |
| 3-38 | 935 | 0.085 | 11002 |
| 3-40 | 703 | 2.13 | 330 |
| 3-41 | 62 | 0.35 | 176 |
| 3-42 | 315 | 0.22 | 1430 |
| 3-43 | 864 | 0.043 | 20093 |

【 0187】

【表36】

| 実施例 | Ki 値 (nM) | | |
|------|-----------------|-----------------|-------|
| | 中枢型レセプター (C) | 末梢型レセプター (S) | C/S |
| 3-44 | 193 | 0.18 | 1075 |
| 3-45 | 381 | 0.032 | 11902 |
| 3-46 | 228 | 0.026 | 8776 |
| 5-1 | 686 | 0.45 | 1525 |
| 5-2 | 122 | 0.055 | 2219 |
| 6-1 | 703 | 0.045 | 15612 |
| 6-2 | 437 | 0.034 | 12866 |
| 7-1 | 3643 | 0.17 | 21432 |
| 7-3 | 666 | 0.062 | 10735 |
| 8-1 | 440 | 0.44 | 1000 |
| 8-2 | 727 | 0.27 | 2692 |

【0188】[2] カラゲニン誘発足浮腫モデル (in vivo)

C57BL/6Jマウス(6~8週齢)を用いた。右足の投与前の容積を測定し(Unicom, Prethysumometer TK-101)、2時間後オリーブオイルに溶解した被検化合物を10mL/kgにて経口投与した。投与1時間後に生理食塩水に溶解した1%カラゲニン50 μ lを右足踵に内皮投与した。その3時間後右足の容積を測定し、投与前と比較した。結果を表37に示す。

【0189】

【表37】

| 実施例 | ED ₅₀ (mg/kg; p.o.) | 実施例 | ED ₅₀ (mg/kg; p.o.) |
|------|-----------------------------------|------|-----------------------------------|
| 3-5 | <0.10 | 3-26 | 1.32 |
| 3-9 | 0.58 | 3-27 | 0.53 |
| 3-11 | 0.40 | 3-30 | 0.49 |
| 3-15 | 0.41 | 3-37 | 0.63 |
| 3-17 | 1.39 | 3-38 | 2.24 |
| 3-22 | 0.76 | 3-40 | 1.13 |

【0190】[3] 本発明の化合物は、ラットウロコール肺炎モデルを用いた実験において、肺臓での炎症及び出血を有意に抑制することが示された。

【0191】以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

製剤例

- (a) 実施例1-1の化合物10g
- (b) 乳糖50g
- (c) トウモロコシデンプン15g
- (d) カルボキシメチルセルロースナトリウム44g
- (e) ステアリン酸マグネシウム1g
- (a)、(b)、(c)の全量、及び(d)の30gを水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に1

4gの(d)及び1gの(e)を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり10mgの(a)を含有する錠剤1000個を製造する。

【0192】

【発明の効果】本発明の化合物[1]及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有する。よって、カンナビノイドレセプター(特に末梢型カンナビノイドレセプター)調節剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|-------|----------------|--------------------------------|
| A 6 1 P 37/02 | | A 6 1 P 37/02 | |
| 37/04 | | 37/04 | |
| 37/08 | | 37/08 | |
| 43/00 | 1 1 1 | 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 D 401/12 | | C 0 7 D 401/12 | |
| 405/12 | | 405/12 | |
| (72)発明者 岩村 浩幸 | | Fターム(参考) | 4C031 EA11 NA03 |
| 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産 | | | 4C063 AA01 BB09 CC14 CC81 DD10 |
| 業株式会社医薬総合研究所内 | | | DD14 EE01 |
| | | | 4C086 AA01 AA02 AA03 BC29 EA08 |
| | | | GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 |
| | | | ZA66 ZA68 ZB05 ZB07 ZB11 |
| | | | ZB13 ZB15 ZC41 |